

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°.....

THÈSE

99

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

M^{me} Nathalie ROCHE (née Schwartz)

Née le 2 Juillet 1911 à Pétrograd (Russie)

LES ACCIDENTS D'ACIDOSE
AU COURS DU TRAITEMENT SALICYLÉ

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

Chez Victor DEGRANGE

28, rue Serpente

(Hôtel des Sociétés Savantes)

PARIS (6°)

1937

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

M^{me} Nathalie ROCHE (née Schwartz)

Née le 2 Juillet 1911 à Pétrograd (Russie)

LES ACCIDENTS D'ACIDOSE AU COURS DU TRAITEMENT SALICYLÉ

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

Chez Victor DEGRANGE

28, rue Serpente

(Hôtel des Sociétés Savantes)

PARIS (6^e)

1937

LE DOYEN ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Just.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GATET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABRÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHTER	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
PHILIBERT	Parasitologie.
	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	}	Clinique médicale.
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER ...		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale
GUÉNIOT		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MON MARI

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

*Qui nous a toujours témoigné le
plus bienveillant intérêt, nous a
inspiré le sujet de cette thèse, et
nous a guidée de ses précieux con-
seils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LEMAIRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR F.-P. MERKLEN

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAFITTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. SALLES

Nous adressons tous nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GOLDBERG

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LABBÉ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER.

MONSIEUR LE DOCTEUR KUSS.

MONSIEUR LE DOCTEUR BELOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

INTRODUCTION

Les états d'acidose, qui peuvent s'observer au cours d'un traitement par le salicylate de soude, ont depuis quelques années attiré particulièrement l'attention des thérapeutes. Plusieurs cas en ont été publiés récemment par divers auteurs, et, bien que la pathogénie de ces accidents ne soit pas encore complètement élucidée, il nous a paru intéressant de réunir ces diverses observations, et d'en tirer quelques conclusions pratiques.

La possibilité de tels accidents doit, en effet, inciter à certaines précautions dans l'administration du médicament précieux et si fréquemment utilisé qu'est le salicylate de soude.

HISTORIQUE

Dès 1882, QUINCKE remarquait chez des malades traités par le salicylate l'apparition de dyspnée du type de KUSSMAUL et en faisait un signe d'intolérance au médicament, sans cependant y voir un symptôme d'acidose. C'est à LEES, en 1903, et à LANGMEAD, en 1906, que revient le mérite d'avoir donné, de ce symptôme, la véritable explication, tout en montrant qu'il ne restait pas habituellement isolé, mais faisait, au contraire, partie de tout un syndrome d'alarme à bien connaître. Nous rapporterons plus loin les observations de ces auteurs. Disons seulement que, dès cette époque, la présence de corps cétoniques dans les urines avait été reconnue ; que, dès cette époque, LANGMEAD insistait sur la nécessité d'adjoindre au salicylate le bicarbonate de soude, et de le substituer au salicylate dès l'apparition des premiers signes d'intoxication acide.

Tous les auteurs que la question de l'acidose salicylée préoccupe aujourd'hui s'étonnent, à juste titre, de l'oubli relatif où sont tombées ces notions, pourtant fort intéressantes, jusqu'à ces dernières années. L'on continue néanmoins à prescrire le bicarbonate de soude, mais autant pour se conformer à une très vieille tradition basée sur l'acidité des humeurs au cours du rhumatisme articulaire aigu, que

pour prévenir les troubles gastriques si fréquents au cours des traitements salicylés.

Ce n'est qu'en 1923 que DANIELOPOLU rappelle les idées de LANGMEAD. En 1925, DELORE publie une courte, mais intéressante revue générale de la question. En 1926, les travaux de BEZAÇON, M.-P. WEIL et GUILLAUMIN ruinent la théorie de l'acidose rhumatismale.

En 1929 et en 1930, MYERS et FERGUSSON, JOHNSON, tentent de reproduire expérimentalement l'acidose salicylée, que HANZLICK et ses collaborateurs étudient depuis longtemps du même point de vue. En 1932, ODIN reprenant les idées de VEIL et GRAUBNER, conteste la nature acidotique des accidents observés par LANGMEAD, et précise et défend la théorie de l'alcalose gazeuse.

C'est en 1932 également que MM. HALBRON, H. BÉNARD et MERKLEN présentent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris une observation clinique d'acidose salicylée que nous trouvons reproduite dans la thèse de C. FINKELSTÈNE (1934). Depuis cette date, plusieurs observations nouvelles, et du plus haut intérêt, ont été publiées, et certaines notions considérées jusque-là comme acquises ont été remises en discussion. D'autres, au contraire, ne présentent plus qu'un intérêt historique.

Et c'est ce qui nous semble justifier notre tentative de mise au point, toute provisoire, du reste.

OBSERVATIONS

LANGMEAD, en 1906, publie le cas de LEES, et 7 cas personnels.

OBSERVATION I

Le premier de notre série est le cas mortel rapporté par le Docteur LEES. C'est celui d'un garçon, âgé de 5 ans, qui fut admis à l'hôpital des Enfants Malades, le 2 octobre 1901, pour polyarthrite rhumatismale, touchant l'épaule gauche et les deux poignets. On trouva des signes d'endocardite mitrale, avec légère augmentation de l'aire de matité cardiaque. On prescrivit 25 cgr. (5 grains) de salicylate de soude (sans association de bicarbonate) toutes les 6 heures; une vessie de glace fut appliquée sur la région précordiale.

Le malade s'en trouva d'abord grandement soulagé, les fluxions articulaires disparaissant, ainsi que les douleurs, tandis que l'étendue de la matité cardiaque diminuait.

Le 16 décembre il vomit deux fois, et à quatre reprises le 18. Le matin du 19, la dyspnée fit son apparition. La température s'éleva à 102° FARENHEIT, et vers le soir l'observation mentionne : « L'état de l'enfant rappelle très fortement le coma diabétique, mais la faible quantité d'urine

émise cet après-midi ne contenait pas de sucre. La dyspnée est marquée, mais il n'y a pas de stridor, et c'est seulement cet après-midi que l'enfant a présenté un peu de cyanose. L'intubation a été tentée mais n'a été d'aucune utilité. La vessie n'est pas distendue, bien que l'anurie ait été à peu près complète depuis 24 heures.

L'haleine sent l'acétone, et l'enfant repose, plongé dans une torpeur profonde, les yeux réversés et les paupières à demi-fermées, bien qu'il soit possible de le réveiller. »

Peu d'heures après, la dyspnée s'éteignit avec la vie de l'enfant.

Il est à noter que la constipation persistait depuis quelques jours.

L'autopsie ne révéla rien qui pût expliquer ces faits. On trouva des lésions valvulaires inflammatoires anciennes et récentes, mais le cœur n'était pas très dilaté. Poumons et bronches étaient normaux, ainsi que les reins et le cerveau. La vessie contenait quelques onces d'urines. Pas d'obstacles sur les voies urinaires.

Dans cette observation la dose de salicylate était relativement faible, mais elle fut prescrite pendant longtemps, à peu près 10 semaines en tout. La constipation et l'insuffisance de l'élimination urinaire, paraissent avoir déterminé l'intoxication par accumulation de produits toxiques dans l'organisme. On ne rechercha pas l'acétone dans les urines parce que la pleine signification des symptômes ne fut pas comprise, et parce que l'on ne connaissait pas jusqu'à présent l'existence de cette modification des urines.

OBSERVATION II (LANGMEAD)

Le malade était un garçon, âgé de 7 ans. Il fut admis à l'hôpital pour polyarthrite rhumatismale, avec atteinte de la

mitrale. La constipation était pénible, et elle persista aussi longtemps que le malade resta en observation. Les intestins ne fonctionnaient que très irrégulièrement, et parfois seulement toutes les 48 ou 72 heures, en dépit des purgatifs. On prescrivit 0 gr. 50 de salicylate, associés à 1 gr. de bicarbonate de soude, toutes les 2 heures pour les 6 premières doses, toutes les 4 heures ensuite.

Le jour de son admission, 27 novembre 1904, il vomit à 2 reprises, le lendemain 3 fois, et le surlendemain 1 fois. Le 30, il présenta du délire et de la dyspnée, puis le délire fit place à une torpeur profonde, sans, cependant, perte complète de la conscience. On nota l'odeur acétonique de l'haleine. Les urines étaient fortement acides, et donnèrent une réponse fortement positive aux diverses réactions de l'acétone. Elles réduisaient aussi la liqueur de Fehling, mais ne contenaient pas de sucre. Le salicylate fut supprimé, et l'on donna 4 gr. 36 (1 drachme) de bicarbonate de soude, d'heure en heure. 12 heures plus tard, le malade allait beaucoup mieux, il avait retrouvé son état mental habituel; il était plus présent, bien qu'un peu assoupi encore. La dyspnée avait disparu. L'haleine était à peu près débarrassée de l'odeur douceâtre caractéristique. Les urines restaient acides, bien que l'enfant eut déjà pris 36 gr. (720 grains) de bicarbonate, mais elles ne l'étaient plus que faiblement; la recherche de l'acétone donnait des résultats négatifs.

Le lendemain, le malade avait retrouvé toute sa lucidité. Les urines étaient neutres et ne contenaient pas d'acétone. On supprima alors le bicarbonate, et l'histoire ultérieure de ce cas ne fut plus marquée par aucun incident.

OBSERVATION III (LANGMEAD)

La malade, une petite fille de 7 ans, fut admise à l'hôpital le 10 novembre 1904, pour rhumatisme articulaire aigu et chorée de moyenne gravité. On nota des nodosités sur les lignes courbes occipitales. Il y avait légère hypertrophie du cœur, mais pas d'endocardite bien définie. Comme traitement, on donna à l'enfant 5 gr. de salicylate par jour, associés à 7 gr. 5 de bicarbonate. Le 11 de ce mois, on porta la dose du premier médicament à 7 gr. 50, et celle du second à 15 gr.

Le 13, la malade présenta pour la première fois de la dyspnée, de l'agitation et du délire, et plus tard un certain assoupissement. Le 14, ces symptômes persistèrent; les urines étaient alors très acides, en dépit de fortes doses de bicarbonate, et réagissaient fortement à la recherche de l'acétone.

Le salicylate fut interrompu, et l'on prescrivit 4 gr. 36 (1 drachm) de bicarbonate seul, toutes les heures. Avec l'apparition des premiers symptômes d'intoxication, la chorée avait disparu à peu près immédiatement. Aussitôt que l'enfant fut mise aux alcalins, les signes d'intoxication s'atténuèrent, et dès le lendemain elle se trouvait beaucoup mieux. Lorsque l'on eut atteint la dose de 36 gr. (720 grains) de bicarbonate, les urines devinrent alcalines, et on n'y décela plus d'acétone. L'histoire ultérieure de ce cas est celle d'une amélioration progressive.

Tant que l'enfant prit du salicylate, elle présenta une constipation opiniâtre.

OBSERVATION IV (LANGMEAD)

L'enfant, une fillette de 6 ans, fut admise le 23 janvier 1903, avec une histoire de rhumatisme articulaire aigu de l'épaule et des genoux. A l'examen, à l'entrée, les fluxions et douleurs articulaires avaient disparu. On prescrivit 50 centigrammes de salicylate et 1 gr. de bicarbonate toutes les 4 heures. L'enfant était constipée, et du matin du 24 à la soirée du 27, elle n'alla à la selle qu'une fois, et cela après un lavement. Le 27, elle eut deux vomissements. Elle était rouge, assoiffée; la bouche grande ouverte, elle respirait péniblement. Elle était vaguement assoupie et délirait un peu. Son haleine sentait nettement l'acétone, et ses urines donnaient un résultat fortement positif aux réactions de l'acétone. Le salicylate fut immédiatement supprimé et remplacé par 2 gr. 15 (1 1/2 drachm) de bicarbonate toutes les heures. 12 heures plus tard, c'est-à-dire après avoir absorbé 26 gr. 16 (6 drachms) de bicarbonate de soude, la dyspnée avait disparu, et l'enfant se sentait bien. L'odeur de l'haleine avait également disparu, mais les urines restaient acides, et les réactions y montraient encore la présence d'acétone, bien qu'en moins grande quantité. Il fallut donner encore 13 gr. (3 drachms) de bicarbonate pour les alcaliniser et en faire disparaître l'acétone.

OBSERVATION V (LANGMEAD)

La malade était une fillette de 7 ans. Elle entra à l'hôpital le 9 février 1905. Elle était récemment sortie d'un autre hôpital, où elle avait été traitée pour polyarthrite rhumatismale, nodosités, et maladie mitrale (double mitral disease).

Il n'y avait plus, lors de son admission, de symptômes articulaires, ni de nodosités, mais les lésions valvulaires semblaient évolutives car la température était de 103° FARENHEIT. La malade était très constipée. On lui donna 0 gr. 50 de salicylate et 1 gr. de bicarbonate toutes les heures.

Je l'examinai le soir suivant, et particulièrement prévenu de la possibilité de ces symptômes, je pus déceler l'odeur acétonique de l'haleine qui me conduisit à examiner les urines; je trouvai que celles-ci contenaient de l'acétone. Cependant, il n'existait pas d'autres symptômes, et il ne me sembla pas que ce fût un motif suffisant pour supprimer le salicylate.

L'enfant vomit 2 fois dans la soirée. Le lendemain matin, quand j'entrai dans la salle, je la trouvai l'objet de maintes discussions, en raison d'une torpeur qui s'était installée progressivement, et semblait inexplicable. Avec cela, la respiration était ample et bruyante, et l'odeur de l'haleine plus marquée que le soir précédent. Les urines donnaient maintenant des résultats très nettement positifs aux réactions de l'acétone. Me souvenant des autres cas que j'avais observés, je pus rendre responsable de ces troubles le salicylate; celui-ci fut donc supprimé et on le remplaça par 2 gr. 15 (1/2 drachm) de bicarbonate toutes les 2 heures. A l'institution de ce traitement correspondit un retour progressif de la malade à la lucidité, tandis que les urines s'alcalinisaient, et que l'acétone en disparaissait après administration de 52 grammes environ (12 drachms) de bicarbonate.

OBSERVATION VI (LANGMEAD)

Le malade, un garçon âgé de 10 ans, fut admis à l'hôpital pour amygdalite, associée à une endocardite. L'on attribua

ces manifestations au rhumatisme articulaire aigu, et l'enfant fut, en conséquence, mis à un traitement comportant du salicylate à la dose de 0 gr. 50 (10 grains) toutes les 4 heures, sans adjonction d'alcalins. Lorsque l'on eut atteint la dose totale de 7 gr. (140 grains), les urines furent examinées, et présentèrent très nettement la réaction de l'acétone. Il ne s'était pas produit de vomissement, et il n'existait pas encore de symptômes d'acidose. Le jour suivant, l'intoxication avait fait des progrès : le malade était assoupi et difficile à tirer de sa torpeur, la respiration était ample et rapide et l'haleine et les urines présentaient une odeur acétonique nette. L'enfant avait aussi une soif intense. Les urines donnèrent très nettement les réactions de l'acétone.

Le salicylate fut alors supprimé et l'on prescrivit 2 gr. (40 grains) de bicarbonate de soude toutes les 4 heures. Des échantillons d'urines furent prélevés également toutes les 4 heures. Après absorption d'une dose totale de 8 gr. (160 grains) de bicarbonate, les urines étaient encore acides, mais la réaction de l'acétone était moins nette. Après absorption de 10 gr., les urines furent enfin neutralisées, et l'acétone disparut. Cette constante surveillance des urines nous permit de suivre les progrès de la guérison au fur et à mesure que l'acidité urinaire diminuait.

Avant l'apparition de ces symptômes, il y avait eu de la constipation.

OBSERVATION VII (LANGMEAD)

Ce cas est important du fait qu'il fut observé dans un hôpital du Nord, et prouve ainsi qu'une marque particulière du salicylate ne peut être rendue responsable de ces troubles. Le médecin de cet hôpital était une assistante de l'Hôpital des Enfants Malades, et elle avait vu le premier cas

rapporté ici; elle fut tellement frappée de la similitude de ces deux cas qu'elle rédigea un résumé de son observation, et je pus obtenir de l'obligeance de ce médecin les renseignements suivants:

La malade était une fillette âgée de 4 ans qui présentait de la chorée depuis un mois lors de son entrée à l'hôpital. Il y avait une histoire de douleurs de croissance, mais rien de plus nettement rhumatismal. Il y avait néanmoins de copieux antécédents familiaux de rhumatisme. On lui donna d'abord 15 gouttes (15 minims) de liqueur arsenicale, 3 fois par jour. Ce médicament fut supprimé au bout de 3 jours à cause de l'apparition de vomissements, et on lui substitua le salicylate, 0 gr. 50 (10 grains) toutes les 4 heures. Au bout de 3 jours, on en porta la dose à 0 gr. 75 toutes les 4 heures. Ceci fut fait le 10 octobre 1904.

Le 12, la malade vomit 2 fois et présenta de l'agitation. Dans la nuit elle vomit encore à 2 reprises, et se mit à délirer. Le lendemain matin elle était plus mal, et le salicylate fut supprimé. Dans la journée, elle devint difficile à soigner, cherchant à se lever, nettement dyspnéique, et sombrant plus tard dans l'inconscience. Elle eut 2 vomissements ce jour-là. Vers 7 heures du soir, le coma était plus accentué, la soif d'air violente, l'haleine d'odeur douceâtre. La constipation avait été très marquée. Les urines contenaient des traces d'albumine, pas de sucre. On n'y rechercha pas l'acétone.

On administra à la malade 4 gr. (1 drachm) d'huile de ricin immédiatement, et du sérum salé par le rectum toutes les demi-heures. On lui donna aussi 0 gr. 75 de bicarbonate de soude.

A 8 heures du soir, on essaya l'oxygène, mais sans effet sur la dyspnée. A 10 heures du soir, la température était de 102° FARENHEIT, et l'enfant vomissait à nouveau. A 10 h. 30, 340 gr. de sang (10 ounces) furent retirés par sai-

gnée, et l'on injecta par voie veineuse 850 cc. environ de sérum isotonique contenant 8 gr. 60 environ (2 drachms) de bicarbonate de soude. A 2 heures du matin, la température atteignit 105° F. et à 2 h. 55, la malade succomba. La rigidité cadavérique s'installa presque immédiatement.

Bien que dans ce cas, l'acétone n'ait pas été recherchée dans les urines, il faut remarquer que l'odeur de l'haleine avait attiré l'attention. On ne fit malheureusement pas l'autopsie.

OBSERVATION VIII (LANGMEAD)

La malade était une petite fille de 8 ans. Elle fut admise à l'hôpital à la fin de janvier 1906, pour chorée de moyenne gravité qui s'était montrée réfractaire au traitement arsenical. Pas d'autres manifestations rhumatismales. Le 6 février on lui donna, de 6 heures en 6 heures, une préparation contenant 1 gr. de salicylate sans bicarbonate. Le 13, la dose fut doublée, ce qui portait la dose quotidienne à 8 gr. (160 grains). Il n'y avait pas eu de selles depuis 3 jours. Dans la nuit, l'enfant vomit deux fois, et le lendemain 3 fois. Elle était alors plongée dans une vague torpeur, les joues rouges, les yeux brillants. Elle avait la respiration un peu ample et profonde, se montrait irritable quand on la questionnait, et se plaignait de céphalée. Il y avait odeur acétonique de l'haleine. On supprima le salicylate, mais sans donner de bicarbonate.

Le 15, les symptômes s'étaient plutôt accentués. La respiration était plus ample et la torpeur plus profonde. La malade eut 6 vomissements. Dans l'après-midi, on lui donna 4 gr. 36 (1 drachm) de bicarbonate, et la même dose le lendemain matin à 6 heures. A 10 heures du matin, bien que l'on n'ait pas donné de salicylate depuis 52 heures, les symp-

tômes ne s'étaient que peu modifiés, et donc, comme dans les premiers cas, l'on se mit à donner du bicarbonate à la dose régulière de 0 gr. 50 toutes les 6 heures. L'élimination intestinale fut déclenchée par un lavement. 12 heures plus tard, la malade allait mieux, aucun vomissement ne s'était produit. Le lendemain matin elle était pratiquement guérie.

Le 14 février, à 6 heures du matin, les urines étaient fortement acides et donnaient très nettement la réaction de l'acétone. Des échantillons prélevés toutes les 12 heures jusqu'au 16 à 6 heures du matin, donnèrent tous la même réaction. A 6 heures du soir le 16, elle était atténuée, et le matin suivant avait disparu, en même temps que les signes fonctionnels. Après absorption de 18 gr. (360 grains) de bicarbonate, les urines étaient encore acides.

LANGMEAD publie ensuite le compte rendu détaillé des recherches de laboratoire faites dans ce dernier cas. La présence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines n'est pas douteuse. On ne put rechercher l'acide β -oxybutyrique.

En 1932, MM. P. HALBRON, H. BÉNARD et F.-P. MERKLEN rapportent à la Société Médicale des Hôpitaux, une observation d'acidose salicylée, que nous trouvons reproduite dans la thèse de Mlle FINKELSTÈNE, et que nous résumerons.

OBSERVATION

La malade est une jeune fille de 19 ans qui entre à l'hôpital le 25 septembre 1930 avec malaise général, troubles

digestifs, vomissements, fièvre. Jusqu'au 3 octobre, la fièvre, irrégulière, oscillant entre 38° et 40°, fut le seul symptôme; on notait de plus l'anémie de la malade, mais l'examen clinique ne décelait aucune localisation. Une hémoculture, faite le 2 octobre, resta négative. La recherche du colibacille dans les urines, le 3, ne donnait aucun résultat.

Mais ce jour-là, des signes nouveaux apparaissent: des douleurs au genou gauche, avec gonflement de l'articulation, hydarthrose, point douloureux net sur les insertions musculaires de la tête du péroné. On institue immédiatement un traitement salicylé, comportant l'administration de 2 gr. de salicylate par voie veineuse et de 8 gr. par voie buccale avec une dose équivalente de bicarbonate. Presque aussitôt, les douleurs disparaissent, tandis que la fièvre fléchit et revient à la normale à partir du 9 octobre. Cependant, l'on note l'apparition d'un souffle d'insuffisance mitrale, auquel se surajoute bientôt un dédoublement du deuxième bruit.

Le 8 octobre, quelques brûlures gastriques et des nausées apparaissent, qui font remplacer la voie buccale par la voie rectale, et, de ce jour, l'on cesse d'associer au salicylate la médication alcaline. Le 13 octobre, on cesse le salicylate intra-veineux et l'on porte la dose administrée par le rectum de 8 à 12 grammes.

Le 18 octobre, on trouve la malade somnolente, obnubilée, les lèvres fuligineuses; quelques vomissements se produisent, ainsi que de la diarrhée; enfin l'on est frappé par l'existence d'une dyspnée assez particulière, et que n'explique aucune lésion pulmonaire. La respiration est lente, ample et très profonde. L'odeur chloroformique de l'haleine fait penser à un état d'acidose. Le salicylate est immédiatement supprimé, et l'on demande au laboratoire la confirmation de l'impression clinique: « Le perchlorure de fer ajouté aux urines leur donne une coloration violet très fon-

cé, en rapport avec l'élimination du salicylate de soude, mais les réactions d'IMBERT et de LIEBEN sont intenses et montrent la présence de quantités importantes de corps cétoniques; il s'agit donc d'une acido-cétose. » Le pH urinaire est à 4,5 et reste à ce taux extrêmement bas après administration buccale de 4 gr. de bicarbonate de soude. Le taux de l'ammoniaque urinaire est nettement augmenté. Enfin la réserve alcaline, très abaissée, à 24,8, montre l'importance de l'acidose. Néanmoins, le rapport chloré éry-

$$\text{thro-plasmatique : } \frac{\text{Chlore globulaire } 1,69}{\text{Chlore plasmatique } 3,42} = 0,49 \text{ ap-}$$

paraît normal. Il y a 0 gr. 30 de salicylate de soude par litre de sérum.

Le lendemain, les signes cliniques et humoraux persistent. La malade prend dans la journée 10 gr. de bicarbonate de soude, et le lendemain, 20 octobre, elle commence à sortir de sa torpeur; la dyspnée s'est atténuée. Les urines sont encore très acides, et leur pH n'est que très peu modifié par l'ingestion de bicarbonate de soude, mais les réactions de l'acétone sont moins nettes. Enfin la réserve alcaline est remontée à 41,4 %. Le rapport chloré s'abaisse à 0,435. Il y a 0 gr. 50 d'urée sanguine.

On continue la médication bicarbonatée (4 grammes par voie buccale et 6 grammes par voie rectale dans 500 à 1.000 cc. de sérum glucosé), et, progressivement, tous les signes cliniques disparaissent en même temps que régressent les signes urinaires : le 23 octobre, l'acétonurie a disparu, le pH urinaire est à 6,2 et passe à 7,4 après ingestion de 3 gr. de bicarbonate de soude. La réserve alcaline est à 63,3 %. Le rapport chloré est à 0,40.

Mais, depuis la veille, coïncidant avec la désimprégnation de l'organisme en salicylate de soude, on assiste à une reprise de la fièvre, qui va, les jours suivants, osciller au voi-

sinage de 40°. On se résout alors à reprendre l'administration prudente de salicylate d'abord par la bouche puis par voie veineuse (2 gr. *pro die*). Très rapidement la fièvre cède à cette reprise du traitement.

La malade ne quitta le Service que le 30 novembre, après une dernière recrudescence fébrile de courte durée vers le 15 novembre. Elle gardait de sa maladie une double lésion d'insuffisance et de rétrécissement mitral.

Nous ne ferons que signaler qu'une hémoculture, faite le 30 octobre, avait montré la présence dans le sang, d'un paratyphique B, auquel on attribua l'apparition d'une cystite purulente sans gravité.

Ce paratyphique fut considéré par les auteurs de l'observation comme un simple germe de sortie.

OBSERVATION (MM. PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE)

Cette observation de MM. PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE concerne une petite fille de 10 ans, qui entra à l'hôpital Trousseau le 6 décembre 1933. Elle avait fait en septembre une crise de rhumatisme articulaire aigu généralisé. Des douleurs articulaires étaient réapparues dans les premiers jours de décembre. Il n'en restait plus trace lorsque l'enfant fut amenée à la consultation du service, mais elle avait de la fièvre (38°), le pouls était rapide, et l'on trouvait à l'examen du cœur un souffle systolique de la pointe. L'enfant fut admise dans le service avec le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive. Le foie semblait normal, les urines ne contenaient ni sucre ni albumine.

On institue un traitement salicylé comportant 10 gr. de salicylate associés à 20 gr. de bicarbonate dans une potion. Le 8 décembre, en raison de petits phénomènes d'intolé-

rance digestive, de vomissements en particulier, on substitue à la voie buccale, la voie veineuse (2 gr.) et la voie rectale (5 gr. de salicylate associés à 10 gr. de bicarbonate). L'enfant est maintenue au régime lacté. Ce traitement est bien supporté pendant 3 jours. Notons que les vomissements sont plus rares, qu'il n'existe ni constipation, ni oligurie, ni albuminurie.

Dès le 10, apparaissent un peu d'agitation et d'indifférence suivant les moments. Le 11, à des périodes d'agitation succèdent des phases de prostration, de somnolence. Les vomissements se répètent. Enfin, dans le courant de la journée, s'installe une dyspnée, très particulière, présentant absolument le type de KUSSMAUL, et l'on note l'odeur chloroformique de l'haleine. Une selle diarrhéique ce jour-là.

Les examens d'urines immédiatement pratiqués montrent les urines riches en corps cétoniques, acétone, acide diacétique, acide β -oxybutyrique, très acides (pH: 4,5).

La réserve alcaline était considérablement abaissée, à 9 $\frac{1}{2}$. On trouvait 1 gr. 28 d'urée sanguine. Enfin, le rapport chloré érythro-plasmatique était abaissé à 0,43. De plus, la glycémie était de 1 gr. 68.

Dès le matin de ce jour, le salicylate avait été supprimé. Devant les résultats des examens complémentaires, on décide de donner à la malade du sérum bicarbonaté par voie intra-veineuse, sous-cutanée, en ingestion et en lavement (soit en tout 54 gr. de bicarbonate); et l'on injecte 10 unités d'insuline sous la peau. Très rapidement, l'on constate une amélioration clinique nette, qui se poursuit dans la journée du lendemain, tandis que la réserve alcaline remonte de 9 à 32,3 vol. $\frac{1}{2}$. Cependant, les urines restent riches en corps cétoniques, très acides. Leur volume total pour la journée du 12 tombe à 300 gr. On trouve une ammoniurie assez importante (1,81), avec élévation du coefficient de MAILLARD

à 0,13. Il y a 20 gr. 57 d'urée par litre. L'urée sanguine est tombée à 0,99. La glycémie à 1 gr. 41. Le 13 décembre, l'amélioration persiste; les urines sont, ce jour-là, légèrement albumineuses et contiennent de nombreux cylindres granuleux. On ajoute au traitement bicarbonaté 250 cc. de sérum glucosé isotonique sous la peau, et 10 unités d'insuline.

On note vers la fin de la matinée l'apparition d'un exanthème sur le menton, le cou et le thorax, et, de plus, un fin piqueté purpurique près des aisselles.

Tout semblait aller bien, lorsque, vers 9 heures du soir, l'enfant, après quelques mouvements convulsifs, tomba dans le coma; elle succomba peu après.

L'autopsie put être pratiquée : on trouva une congestion intense des poumons, des lésions congestives des reins et surtout de très importantes lésions du foie sur lesquelles nous reviendrons.

OBSERVATION

(MM. M. LABBÉ, BOULIN, URHY et ULLMANN)

Le 12 juillet 1935, MM. M. LABBÉ, BOULIN, URHY et ULLMANN, présentent à la Société Médicale des Hôpitaux, l'observation d'une femme âgée de 25 ans, qui fut transportée, dans le coma, à l'hôpital Cochin, le 15 mai 1935.

Depuis 15 jours on la traitait, pour rhumatisme polyarticulaire aigu, par le salicylate de soude à la dose de 12 gr. par voie buccale, sans adjonction de bicarbonate. On avait noté dès les premiers jours, des bourdonnements d'oreilles, des nausées. Mais c'est seulement le 14 mai, que, très brusquement, après une courte phase d'agitation et de délire, s'installe le coma.

A l'entrée de la malade, celui-ci est complet. Ce coma, d'allure toxique, sans signes de localisation, s'accompagne de dyspnée. Les mouvements respiratoires sont amples, profonds, bruyants, au rythme de 22 par minute. Cette dyspnée prendra le lendemain tous les caractères du rythme de KUSSMAUL.

L'examen clinique ne fournit aucun renseignement intéressant. L'examen des urines y montre l'absence de glucose, mais par contre une albuminurie assez importante. La réaction de GERHARDT donne la coloration violette habituelle au cours d'un traitement salicylé. « La réaction de LEGAL est à ce moment très légèrement positive ; pratiquée une deuxième fois au cours de la nuit, elle est devenue complètement négative. »

Mais la réserve alcaline à 18 % met l'acidose hors de doute ; le pH sanguin lui-même est un peu abaissé à 7,20. La glycémie est de 1 gr. 67. On administre à la malade 50 gr. de bicarbonate de soude en injection et en lavement.

Le lendemain, 16 mai, le coma, la dyspnée persistent, bien que la réaction de LEGAL soit maintenant négative, que la réserve alcaline soit remontée à 42,9 %, le pH à 7,60. La glycémie est tombée à 1 gr. 01. On trouve 1 gr. 25 d'urée sanguine. Le rapport chloré est normal : 0,50. On poursuit le traitement bicarbonaté (100 gr. par jour).

Le 17 mai, la malade est sortie du coma, la dyspnée a disparu. Réserve alcaline : 67,4 %, pH : 7,50, glycémie : 0 gr. 90, urée sanguine : 0,64. Il n'y a plus d'albumine dans les urines, mais on y trouve une quantité importante d'urobiline, et l'étude de la fonction hépatique donne les résultats suivants :

Rapport azoturique : 76 p. 100. Coefficient de MAILLARD : 7,8 p. 100. Rapport aminé : 1,18 p. 100.

Dans les jours suivants, l'amélioration se poursuit progressivement, et le 24 mai la malade sort de l'hôpital.

L'examen des fonctions hépatiques donne à ce moment les résultats suivants : Rapport azoturique : 76,3 p. 100. Coefficient de MAILLARD : 2,32 p. 100. Rapport aminé : 1,58 p. 100. L'urée urinaire atteint 14 gr. 40 par 24 heures. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée se résume ainsi : flèche hyperglycémique : 0,46. Aire de réaction : 0,23.

La malade avait présenté au cours de son coma une poussée thermique, dont l'acmé fut à 41°7 le 16 au matin, et que les auteurs ont tendance à considérer comme d'origine centrale.

OBSERVATION (MM. RATHERY, PAUTRAT et BARGETON)

Nous résumerons ici une observation fort intéressante rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 19 juin 1936 par MM. RATHERY, PAUTRAT et BARGETON, bien qu'elle diffère assez notablement des précédentes.

Il s'agissait en effet d'une femme de 21 ans, diabétique, qui entra à l'hôpital le 17 janvier 1936, pour polyarthrite rhumatismale typique. On trouvait, au cœur, une lésion d'insuffisance mitrale, séquelle de crises antérieures. Le reste était normal.

Le diabète de cette femme étant connu dans le service, on examina ses urines. Elles contenaient du sucre, mais la réaction de GERHARDT y était négative, et la réaction de LEGAL-DENIGÈS, à peine positive. L'on institua un traitement prudent, comportant 4 gr. de salophène (51 % d'acide salicylique) et 4 gr. de bicarbonate de soude. On appliqua localement du salicylate de méthyle.

Le lendemain matin, l'abattement est intense; le coma semble imminent. Il existe une dyspnée réalisant exactement le type de KUSSMAUL, à 40 mouvements respiratoires

par minute. On note la cyanose des pommettes, l'hypotonie des globes oculaires. Le pouls est très rapide et mal frappé.

L'addition de perchlorure de fer aux urines n'y fait apparaître ni la coloration violette du salicylate de soude, ni la coloration rouge porto de l'acide diacétique. Mais on y dose 1 gr. 54 d'acétone par litre.

10 gr. d'acide β -oxybutyrique par litre.

La glycosurie atteint à la fin de la matinée 33 gr. 33 par litre.

La réserve alcaline est tombée à 7 volumes de CO_2 p. 100.

La glycémie est de 3,72 à 8 heures du matin, et atteint 5 gr. 24 à 14 heures.

Le chiffre d'urée sanguine est normal : 0,25.

Le dosage de l'acétone dans le sang donne le chiffre de 372 mmgr. p. 1.000.

Le dosage de l'acétone β -oxybutyrique, 1.035 mmgr. pour 1.000.

Le rapport chloré érythro-plasmatisque est de 0,60 ($\frac{2,26}{3,73}$).

Le pH sanguin sera, dans la journée, de 7,26, mais une amélioration nette s'est déjà produite à ce moment.

En effet, dès le matin, on a supprimé le salophène, et, dans la journée, la malade a reçu 780 unités d'insuline intramusculaires, et 120 par voie veineuse, du sucre, des toni-cardiaques et du bicarbonate de soude. Dès le soir, le sucre et l'acétone ont disparu des urines, tandis que la réserve alcaline remontait rapidement.

Le lendemain matin, toute menace de coma est définitivement écartée, mais les arthralgies reparaissent. Le 20 janvier, devant la persistance de celles-ci, on prescrit 2 gr. de salicylate de soude et 4 gr. de bicarbonate de soude, en même temps que l'on poursuit l'administration d'insuline. Ce traitement fut continué sous le couvert d'une surveillance constante de la réserve alcaline jusqu'au 31 janvier ;

puis des douleurs articulaires étant réapparues, du 5 février au 5 mars, sans que se soit produit le moindre accident. Le 7 mars, la malade quitta le service, guérie.

Il nous reste enfin à publier une observation, dont notre Maître M. H. BÉNARD a bien voulu nous autoriser à faire état dans cette thèse.

OBSERVATION

(MM. H. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE)

La malade, Mlle B... (Simone), âgée de 18 ans, fille de salle, originaire de l'Aveyron, et depuis quelque temps à Paris, est amenée à l'Hôtel-Dieu, salle Saint-Louis, le 20 juin 1936, dans l'après-midi. Elle n'était malade que depuis la veille et se plaignait de légères douleurs dans les chevilles, les genoux, le poignet et le coude droits. En raison de ces arthralgies diffuses, accompagnées d'un léger malaise général, d'une élévation de température discrète, et surtout d'un nodule érythémateux dermo-épidermique siégeant à la face antérieure de l'avant-bras gauche, qui ne tarde d'ailleurs pas à disparaître sans laisser de trace, elle est envoyée avec le diagnostic d'érythème noueux.

A l'entrée, cette jeune malade se plaint de douleurs articulaires diffuses, sans grosse modification d'aspect des articulations touchées, avec une température à 38°3. Le lendemain matin la température est tombée à 37°6, mais remonte le soir à 38°6. Le surlendemain, 22 juin, la mobilité, la fugacité et la multiplicité des poussées fluxionnaires articulaires, l'antécédent net d'une angine récente avec forte fièvre quelques semaines plus tôt, l'âge de la malade, font penser à un début de rhumatisme articulaire aigu, et, en effet, le salicylate de soude, aux doses quotidiennes de 10, 8 et 8 gr.,

additionne de doses égales de bicarbonate de soude, fait tomber la température vespérale à $38^{\circ}3$ le 22 juin, $38^{\circ}1$ le 23, 38° le 24. Mais, malgré cette amélioration générale, les douleurs articulaires persistent et même deviennent plus vives, en particulier au poignet gauche, qui est rouge, gonflé, tuméfié et chaud, extrêmement douloureux spontanément, atrocement douloureux à la moindre tentative de mobilisation. Aussi prescrit-on le 24 et le 25 juin une dose plus élevée de salicylate, 12 grammes, toujours associée à une dose égale de bicarbonate : la température ne monte plus qu'à $37^{\circ}5$ le 25 juin, et le lendemain les douleurs articulaires sont très atténuées, la rougeur et les phénomènes inflammatoires du poignet en voie de régression.

Mais, dès le 25 juin, on note dans la soirée, outre des bourdonnements d'oreilles et une surdité croissante, un état d'agitation anormale, avec une respiration déjà particulièrement ample.

Le 26 juin, on est frappé du psychisme bizarre de la malade : elle paraît absente, ne s'intéresse pas à ce qui l'entoure, ne répond pas, ou de façon imprécise, aux questions qu'on lui pose, à des alternatives d'agitation anxieuse et de torpeur profonde ; mais surtout la respiration a pris un type tout à fait spécial et caractéristique : elle est relativement peu accélérée, mais ample, rappelant le classique rythme de KUSSMAUL, avec une inspiration profonde et rapide, une expiration forte et suspicieuse.

Ce type respiratoire anormal fait tout de suite penser à une poussée d'acidose et même d'acido-cetose, car l'expiration exhale une odeur assez nette de pomme reinette. Dans les urines, où il n'y a ni albumine, ni sucre, la réaction de GERHARDT est masquée par la présence de salicylate, mais la réaction de LEJAT avec la modification d'IMBERT et BOXSAMER, montre une excretion abondante de corps cétoniques. Une prise de sang, faite à 11 heures du matin, montre

une réserve alcaline abaissée à 29,3, ce qui fait immédiatement suspendre la médication salicylée et administrer du bicarbonate de soude associé à du sirop de sucre.

Cependant, l'après-midi, l'état de la malade reste identique, avec seulement une torpeur peut-être plus profonde, tandis que la température est remontée à 38°3 dès la cessation du salicylate. De nouveaux examens faits à 16 heures, confirment l'acidose et l'acido-cétose : dans le sang, la réserve alcaline est tombée à 24,8 avec un pH, mesuré électrométriquement à l'électrode d'hydrogène rotative de LECONTE ou NOUY, de 7,28 ; le chlore globulaire à 1 gr. 73, le chlore plasmatique à 3 gr. 40, le rapport chloré érythroplasmatique à 0,51 sont cependant demeurés dans des limites tout à fait normales, ce qui n'est d'ailleurs pas pour nous surprendre. Il existe 501 milligrammes d'acétone et d'acide diacétique par litre et 182 milligrammes d'acide β -oxybutyrique par litre dans le sang. Les urines dont le pH mesuré colorimétriquement et électrométriquement est à 5,3, renferment 1 gr. 316 d'acétone et d'acide diacétique et 4 gr. 22 d'acide β -oxybutyrique par litre.

Le 27 juin, la torpeur et les troubles respiratoires s'atténuent peu à peu mais on constate une reprise des douleurs et des phénomènes inflammatoires au poignet gauche et la température monte le soir à 38°2. Il existe dans les urines, toujours en assez grande abondance, du salicylate et des corps cétoniques aux réactions du perchlorure de fer et d'IMBERT, et, de plus, des traces d'albumine, sans qu'on puisse trouver de cylindres au microscope. L'urée sanguine, dosée par la méthode au xanthidrol, est à 0 gr. 225, avec un azote total non protéique à 0,32, et un rapport azotémique anormalement abaissé à 0,33. La glycémie à jeun est à 0 gr. 92, alors que la veille elle oscillait de 1,40 à 0,71, suivant que la malade venait de prendre du sirop de sucre, ou se trouvait à distance de cette prise. L'épreuve des concentrations

galactosuriques fractionnées de N. FIESSINGER, F. THIÉBAULT et J. DIERYCK, montre une perturbation considérable du fonctionnement hépatique : l'ingestion de 40 grammes de galactose est suivie de l'élimination dans les 70 cc. d'urine émis deux heures plus tard de 2 gr. 14 de sucre réducteur, soit une concentration de 30,6 pour 1.000 ; dans les 37 cc. émis dans les deux heures suivantes, de 0 gr. 24 de galactose, soit une concentration de 6,4 pour 1.000 ; dans les 840 cc. émis dans le reste des 24 heures, il n'y a plus que des traces de galactose. Il faut noter que, si la compression de l'avant-bras par un garrot ne provoque pas de taches purpuriques, si le temps de coagulation est normal à 3 minutes et demie, par contre le temps de saignement, mesuré au lobule de l'oreille, est très allongé, à 11 minutes.

Le 28 juin, sous l'influence de la médication bicarbonatée, l'amélioration des troubles respiratoires et de la torpeur s'accroît, mais la réaction d'IMBERT est toujours fortement positive dans l'urine.

Le 29 juin, la respiration reste un peu ample et profonde, mais la somnolence a presque disparu. Les phénomènes inflammatoires du poignet gauche se sont considérablement atténués, mais une nouvelle localisation au coude droit apparaît, tandis que la température remonte à 38°5 le matin, 39°3 le soir. La persistance de traces d'albumine, l'élévation de la tension artérielle à 18-9 (alors qu'au début de la maladie elle était à 12-8), font explorer la fonction rénale : l'élimination de la phénolsulfonephtaléine est seulement de 45 p. 100 dans les urines émises dans les soixante-dix minutes qui suivent l'injection de la solution à 6 p. 100 dans les muscles lombaires. Par ailleurs, le perchlorure de fer montre encore la présence dans les urines de salicylate de soude, la réaction d'IMBERT donne un anneau toujours net, mais beaucoup moins important que la veille. Le rapport azoturique dans les urines des 24 heures est à 0,61.

Le 30 juin et les jours suivants, la respiration est redevenue normale, toute torpeur s'efface ; mais la température oscille entre 38° et 39° ; le coude droit est très augmenté de volume, très rouge et très chaud, atrocement douloureux ; son aspect pseudo-phlegmoneux fait penser à du rhumatisme gonococcique, et l'on trouve en effet, dans un prélèvement uréthral, de rares gonocoques extra-cellulaires. Ultérieurement, une gonô-réaction sera nettement positive, alors que les réactions de WASSERMANN, de HECHT, de DESMOULIÈRES et de KAHN seront entièrement négatives.

Le diagnostic de rhumatisme gonococcique est, dès lors, des plus probables. Cependant, en raison de l'action favorable antérieure du salicylate de soude sur la fièvre et les douleurs, on se résout à reprendre ce médicament à partir du 1^{er} juillet, mais avec une grande prudence, à la dose de 4 gr. *pro die* seulement avec une dose double de bicarbonate, en suivant de près la respiration et le pH colorimétrique des urines devenu alcalin, légèrement au-dessus de 7.

Le 3 juillet, une série d'examens montre, malgré cette reprise de la médication salicylée, sans doute grâce à la médication alcaline associée, une amélioration de l'acidose : dans le sang, la réserve alcaline est remontée à 55, le pH mesuré électrométriquement, à 7,35 ; l'acétone et l'acide diacétique sont tombés à 0,034, l'acide β -oxybutyrique à

1,68

0,075, le rapport chloré restant à $\frac{1,68}{3,29} = 0,50$. Du côté

3,29

des urines, on trouve un pH colorimétrique à 6,8, et un taux très bas d'acétone et d'acide diacétique, à 0,04, avec seulement 0,16 d'acide β -oxybutyrique. L'albuminurie a disparu et les troubles fonctionnels hépatiques se sont très nettement améliorés : Si le rapport azotémique est encore à 0,37 avec un chiffre d'urée (xanthidrol) de 0,215, et un chiffre d'azote total non protéique à 0,267, par contre l'in-

gestion de 40 gr. de galactose à jeun n'est plus suivie que de l'élimination de 0 gr. 71 de sucre réducteur dans les 82 cc. d'urines des deux premières heures (soit une concentration de 8,7 p. 1.000); de 0 gr. 12 dans les 25 cc. des deux heures suivantes (soit 4,8 pour 1.000), et on n'en trouve pas dans les urines suivantes.

Aussi augmente-t-on la dose quotidienne de salicylate à 6 gr. le 4 juillet, 8 gr. du 8 au 29 juillet, avec une dose double de bicarbonate, sans aucun inconvénient. L'action de la reprise de la médication salicylée est assez nette sur la douleur et surtout sur la fièvre qui tombe au-dessous de 38° le 9 juillet. Mais si la localisation au coude s'atténue, puis disparaît, une nouvelle manifestation articulaire blennorragique réapparaît bientôt au poignet gauche, qui, cette fois résiste à la médication salicylée et ne cédera qu'à la médication habituelle (immobilisation en appareil plâtré amovible, injection intra-veineuse de DMELCOS le 20 juillet, massage et mobilisation progressifs à partir du 28 juillet). Quand la malade sort de l'Hôtel-Dieu le 5 septembre, elle a pu récupérer une mobilité assez satisfaisante de son poignet.

Avant de cesser la médication salicylée, après 21 jours d'absorption de salicylate de soude à la dose de 8 gr., mais avec une dose de 16 gr. de bicarbonate, de nouvelles séries d'examen ont permis de constater la disparition complète et persistante de l'acido-cétose : en effet, le 27 juillet, dans le sang, la réserve alcaline est à 56,8, le pH électrométrique à 7,36, l'acétone et l'acide diacétique à 0,016, l'acide β -oxy-

1,82

butyrique à 0,050, avec un rapport chloré à $\frac{1,82}{3,78} = 0,48$.

3,78

Dans les urines, le pH colorimétrique est à 6,6 et la réaction d'Imbert se maintient depuis longtemps négative.

On constate également que toute trace d'albumine a disparu des urines (depuis le 3 juillet), que la tension artérielle

est à 12-8 et que l'élimination de phénolsulfonephtaléine est redevenue sensiblement normale à 60 %. Le temps de saignement est revenu à 3 minutes et demie, avec un signe du lacet négatif et un temps de coagulation de quatre minutes et demie. Le rapport azotémique est normal à 0,49 (urée xanthidrol : 0,34 ; azote total non protéique : 0,32) ; le rapport azoturique à 0,72. Enfin l'épreuve du galactose donne les concentrations de 3,18 et 2,62 p. 1.000 dans les deux premiers échantillons.

Les examens effectués au cours de la maladie se résument dans le tableau suivant.

DATES	26 JUN 11 heures	26 JUN 16 heures	27 juin	29 JUN	9 juillet	27 juillet
SANG						
Réserve alcaline.	29,8	24,8	36,2		55	56,8
pH. électrom.		7,28			7,35	7,36
Acétone et ac. diac.		0,501			0,034	0,016
Ac. β -oxybutyrique.		0,182			0,075	0,050
Cl. plasmat.		3,40			3,29	3,78
Chl. globul.		1,73			1,68	1,82
Rapport Chlore.		0,51			0,51	0,48
Urée (xanthidrol).			0,225		0,215	0,34
Az. tot. non. prot.			0,32		0,267	0,32
Rap. azotémique.			0,33		0,37	0,49
Glycémie.			0,92			0,90
URINES						
pH. colorimètre.		5,3			6,8	6,6
Acétone et ac. diac.	+++	1,316	++	+	0,04	
Ac. β -oxybutyrique.		4,22			0,16	
Albumine	o		Traces	Traces	o	o
Eliminat. P.S.P.				45 %		60 p. 100
Rapp. azoturique.				0,61		0,72
Epr. du Galactose.						
1 ^{er} échant.			30,6 p. 1.000		8,7 p. 1.000	3,18 p. 1.000
2 ^e échant.			6,4 p. 1.000		4,8 p. 1.000	2,62 p. 1.000
Echant. suivant.			Traces		o	o

Nous joindrons enfin à ces observations les deux observations suivantes restées inédites, que nous pouvons publier grâce à l'obligeance de MM. LEMAIRE et LAFITTE.

OBSERVATION INÉDITE

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé LEMAIRE)

La jeune Marie-Pierre C..., âgée de 4 ans, est prise en novembre 1936, d'une angine avec vomissements et apparition le lendemain d'une éruption fugace qui paraît être un cas scarlatiniforme ; la fièvre est rapidement tombée, il n'y a pas d'albuminurie et le diagnostic de scarlatine n'est établi que vers le quinzième jour, quand commence la desquamation.

Mais au sixième jour de la maladie, de légères douleurs articulaires apparaissent dans les mains, tandis que la température remonte à 38°-38°5. Deux jours après survient un frottement péricardique, qui vient confirmer la nature rhumatismale de ces arthralgies discrètes, fugaces, mobiles. Aussi donne-t-on du salicylate sous forme d'une spécialité, sans prendre la précaution d'y adjoindre du bicarbonate de soude. L'enfant prend des doses équivalentes à 3 gr. de salicylate de soude pendant 2 jours, à 2 gr. 50 pendant 1 jour, puis à 2 gr. pendant 17 jours.

C'est vers le 19^e jour du traitement salicylé qu'apparaît une certaine somnolence, une allure un peu égarée de l'enfant qui ne trouve plus ses mots, s'en irrite, frappe son entourage. Malgré la cessation du salicylate le 20^e jour, la torpeur coupée de phases d'agitation persiste et même le 21^e jour la somnolence s'est accentuée et s'accompagne d'abattement, d'hypotonie, de pâleur ; la respiration est peut-être un peu ample, mais sans rythme de KUSSMAUL ; on ne peut

faire faire une réserve alcaline, ni d'autres recherches confirmant d'acidose, mais la réaction d'IMBERT est très fortement positive dans les urines.

La petite malade recevait déjà du sucre par la bouche : on y adjoint du glucose, de l'eau de Vichy, des lavements bicarbonatés (10 gr. de bicarbonate de soude en 2 jours). Sous l'action simultanée de ce traitement et de la suspension du salicylate, la somnolence, la torpeur s'atténuent, l'enfant redevient gaie et souriante ; d'ailleurs dès le lendemain la réaction d'IMBERT était devenue moins fortement positive et le surlendemain, elle avait pratiquement disparu.

Par la suite, la persistance et l'accentuation du frottement péricardique (qui s'était seulement atténué au cours de la première cure salicylée), accompagné d'une légère arythmie de type respiratoire, surtout la reprise de la température, firent, après un arrêt de 8 jours, reprendre la médication salicylée : 2 gr. de salicylate de soude, par jour, additionnés de 4 gr. de bicarbonate, furent facilement acceptés par l'enfant grâce à un peu de sirop d'écorce d'oranges amères et furent parfaitement tolérés jusqu'à disparition de la fièvre et du frottement péricardique.

Cette observation est intéressante. Elle doit mettre en garde contre certaines formes de médications salicylées, qui sont sans doute généralement bien supportées par l'estomac, mais dont la réalisation sous forme de spécialités pharmaceutiques a négligé la nécessaire adjonction de bicarbonate de soude.

OBSERVATION INÉDITE

(Obligeamment communiquée par le Docteur A. LAFITTE)

Y. M..., âgé de douze ans et demi, présente brusquement, le 16 avril 1936, une élévation thermique à 39° avec fris-

sons et se plaint de vives douleurs à l'articulation tibio-tarsienne gauche.

A l'examen, le malade apparaît fatigué, un peu pâle. L'articulation tibio-tarsienne gauche est rouge, douloureuse, chaude, tuméfiée, — quelques douleurs intéressent la hanche gauche.

Le diagnostic s'impose de rhumatisme articulaire aigu. L'examen cardiaque est négatif.

Le traitement est le suivant :

8 gr. de salicylate de soude,

16 gr. de bicarbonate de soude,

pour un paquet que le malade absorbe régulièrement dans la journée, après dilution globale dans un litre d'eau de Vichy.

Antécédents : Le malade est sujet à des embarras gastriques fréquents et à des côlites. On lui aurait reconnu une fragilité hépatique à la base de ces troubles.

Les 16, 17 et 18 avril, le malade absorbe ainsi 8 gr. de salicylate associés à 16 gr. de bicarbonate. Cependant, dès les premiers jours se manifeste une certaine intolérance gastrique sous forme de nausées et de vomissements.

L'action sur le rhumatisme est remarquable : diminution de la fièvre à 38°, disparition très rapide des phénomènes articulaires, à telle enseigne que, le dimanche 19 avril, l'entourage du petit malade décide d'arrêter pour 24 heures le salicylate.

Mais le lendemain, le 20 avril, la situation s'aggrave :

La température remonte à 39° et les arthralgies reparaissent à diverses articulations, cou-de-pied, genoux, poignets. Léger assourdissement des bruits à la base.

On redonne alors du salicylate : 8 gr. par jour, mais cette fois sans bicarbonate de soude.

Un dosage d'urée du 20 avril montre 0 gr. 55. L'urée

urinaire est à 39 gr. Traces d'albumine. Le salicylate de soude passe dans les urines.

Le Docteur J. CATHALA, mandé en consultation, confirme le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, fait des réserves sur l'intégrité cardiaque et approuve le traitement salicylé.

Le 21 avril, le petit malade continue à présenter des troubles gastriques : il vomit fréquemment, il éprouve de vives douleurs épigastriques.

Mais, fait important, dans la soirée de ce mardi 21 avril, un signe nouveau apparaît : de la dyspnée..., une dyspnée légère remarquée par la mère du malade. La nuit du 21 au 22 est très agitée, l'insomnie est absolue.

Le mercredi matin 22 avril, à 9 heures, nous sommes mandé d'urgence auprès du malade. Nous le trouvons anéanti dans son lit, subcomateux, atone, la langue sèche, les lèvres sèches, le pouls rapide, le visage bouffi, avec œdème palpébral. Mais le signe le plus impressionnant est sans conteste représenté par une dyspnée très particulière : c'est une dyspnée intense, profonde, suspicieuse, avec une inspiration ample, dilatant largement le thorax, *sine materia*, et qui rappelait en tous points la dyspnée de KUSSMAUL du coma diabétique.

On pense immédiatement au coma par acido-cétose salicylée.

Le Docteur CATHALA étant absent, nous demandons au Docteur PAISSEAU de voir notre malade. Entre temps, nous faisons suspendre immédiatement le salicylate et donner au malade du bicarbonate par la bouche et en lavements.

Des prélèvements de sang et d'urine faits une demi-heure plus tard ont donné les résultats suivants (M. DEVAL) :

Sang :

Azotémie : 1 gr. 55.

Glycémie : 1 gr. 60.

Chlore globulaire : 1 gr. 704.

Chlore plasmatique : 2 gr. 840.

Chl. globul.

Rapport $\frac{\text{Chl. globul.}}{\text{Chl. plasm.}} = 0,6.$

Chl. plasm.

Réserve alcaline : 55,6.

Urines :

Densité : 1022.

Albumine : 0 gr. 22.

Acide salicylique : quantité considérable.

Glucose : 1 gr. 60.

Acétone : 0 gr. 18.

Acide diacétique : néant.

Le Docteur PAISSEAU, arrivé à midi, confirme le diagnostic d'acido-cétose salicylée, et maintient les prescriptions. On continue régulièrement à faire prendre du bicarbonate de soude au malade.

Assez rapidement se dissipe la dyspnée de KUSSMAUL ; l'après-midi, elle a disparu complètement. Mais l'on remarque l'asthénie profonde, la sécheresse de la langue, l'oligurie du malade.

La nuit du 22 au 23 est meilleure ; cependant le malade est encore agité par moments.

Le 23 avril, la température est toujours élevée à 39°, la langue est encore sèche. Quelques vomissements. Mais on a l'impression que le patient est sauvé.

L'examen plus approfondi révèle un foie gros, dépassant le rebord costal de 3 travers de doigt. La rate est normale.

Au cœur peut-être y a-t-il un très léger souffle diastolique aortique. Tension artérielle 9-6 au Vaquez.

L'examen des urines donne les résultats suivants :

Densité : 1018.

Urée : 17 gr.

Albumine : 0 gr. 23.

Acide salicylique : quantité considérable.

Glucose : 0 gr. 51.

Acétone : 0 gr. 13.

Acide diacétique : présence.

On continue le même traitement : abstention de salicylate ; bicarbonate régulièrement, mais à doses modérées : 10 gr. par jour environ.

Le 25 avril, la détente se poursuit. Certes on note toujours une profonde lassitude, de la température. Mais on a l'impression que l'orage est passé définitivement.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants:

Sang :

Azotémie : 0 gr. 60.

Glycémie : 1 gr. 58.

Chl. globulaire : 1 gr. 846.

Chl. plasmatique : 2 gr. 769.

Chlore globul. \

Rapport $\frac{\text{Chlore globul.}}{\text{Chlore plasmat.}} = 0,66.$

Réserve alcaline : 83.

Urines :

Densité : 1020.

Urée : 29 gr. par litre.

Chlorure de sodium . 0 gr. 936 par litre.
Albumine : 0 gr. 13.
Acide salicylique : quantité considérable.
Glucose : néant.
Acétone : 0 gr. 205.
Acide diacétique : néant.
Urobiline : grande quantité.
Absence d'hématies.
Présence de très rares cylindres granuleux.
Cylindres hyalins et épithéliaux.

Le 27 avril, la situation continue à s'améliorer.

Examen des urines :

Densité : 1024.
Urée : 28 gr. 8.
Chlorure de sodium : 1 gr. 17.
Albumine : traces.
Acide salicylique : traces.
Glucose : néant.
Acétone : 0 gr. 190.
Acide diacétique : présence.

Le 29 avril, retour à l'état normal ; tant du côté clinique que du côté humoral. La langue est humide, l'appétit est revenu, la température est à 37°5-37°-6. Aucune douleur articulaire. Au cœur il persiste un doute sur l'atteinte de l'endocarde au foyer aortique.

Les examens du laboratoire montrent :

Sang :

Azotémie : 0 gr. 357.
Glycémie : 1 gr. 094.

Chlore globulaire : 1 gr. 846.

Chlore plasmatique : 2 gr. 698.

chlore globulaire

Rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,68.$

chlore plasmatique

Réserve alcaline : 79,6.

Urines :

Densité : 1007.

Urée : 11 gr.

Chlorure de sodium : 0 gr. 643.

Pas d'albumine, d'acide salicylique, de glucose, d'acétone, ni d'acide diacétique.

Enfin, le 4 mai, on fait un dernier examen d'urines qui montre les résultats suivantes :

Densité : 1014.

Urée : 11 gr. 6.

Chlorure de sodium : 5 gr. 967.

Pas d'albumine, de glucose, d'acétone, ni d'acide diacétique, mais on trouve encore une quantité considérable d'acide salicylique.

Le 7 mai, à l'instigation du Docteur MARCHAL, on redonne de l'acide salicylique à petites doses. Le malade n'en avait pas pris depuis le 22 avril, c'est-à-dire depuis 15 jours. Il prend environ 3 gr. par jour sous forme de neutracétyl. Aucun malaise, aucune intolérance.

EN RÉSUMÉ :

Il s'est agi d'une intolérance salicylée, qui s'est manifestée dès le début, par des troubles gastriques, malgré l'asso-

ciation du bicarbonate au salicylate. C'est la période des 3 premiers jours du rhumatisme et du traitement salicylé (16, 17, 18 avril).

La deuxième période est véritablement caractérisée par une intoxication salicylée grave, puisqu'elle entraîne divers désordres cliniques et humoraux, qu'on peut cataloguer en divers syndromes :

Syndrome acidotique, caractérisé par une respiration de KUSSMAUL impressionnante. Certes, la réserve alcaline n'était guère abaissée : 55,6. Mais il faut remarquer que cette mesure a été pratiquée dans d'assez mauvaises conditions : 1 h. 30 environ après l'instauration d'un traitement bicarbonaté intense.

Syndrome cétosique, avec présence d'acétone, et même d'acide diacétique dans les urines.

Syndrome rénal, avec albuminurie, oligurie, cylindrurie, légère bouffissure de la face, œdème palpébral, azotémie à 1 gr. 55.

Syndrome hyperglycémique avec glycémie à 1 gr. 60, glycosurie à 1 gr. 60.

Syndrome hypochlorémique, avec chlore globulaire à 1 gr. 704, chlore plasmatique à 2 gr. 840. — Il est vraisemblable que cette légère hypochlorémie a été favorisée par les vomissements intenses du malade.

Fait intéressant, alors que l'intoxication salicylée battait son plein, l'élimination salicylée continuait à se faire abondamment dans les urines.

Il faut noter aussi la discordance relative entre les doses tout à fait classiques de salicylate (8 gr.), et les dégâts entraînés. — D'ailleurs le petit malade n'avait pas pris entièrement les 8 gr. de salicylate par jour, en raison de son intolérance gastrique.

Il est à remarquer que, malgré des doses assez modérées

de salicylate et l'adjonction de bicarbonate, il a présenté déjà une note rénale dès les 3 premiers jours, avec une légère azotémie le 20 avril à 0 gr. 55.

Puis, quand on a cessé le bicarbonate pour donner le salicylate pur, on a vu se compléter le riche tableau de l'intoxication salicylée (véritable hépato-néphrite avec acidocétose et hyperglycémie).

Il est vraisemblable d'incriminer ici une prédisposition hépatique du sujet pour expliquer, dans une certaine mesure l'intolérance si remarquable vis-à-vis du salicylate de soude.

LES FAITS

SYMPTOMES

De l'analyse des quelques observations que nous avons pu réunir, il ressort nettement qu'un certain nombre de signes cliniques, doivent, chez un malade traité par le salicylate de soude, attirer l'attention, et commandent l'interruption immédiate de la cure salicylée.

Ces symptômes annonciateurs de l'acidose sont d'ailleurs de valeur inégale :

C'est ainsi que les nausées, les vomissements sont fréquents, au même titre que les brûlures gastriques, chez les malades soumis à un traitement par le salicylate, tout au moins lorsque celui-ci est administré par voie buccale. Ces symptômes semblent pouvoir être mis sur le compte de l'irritation gastrique par le médicament. Il suffit habituellement de recourir aux voies rectales, ou parentérales pour les faire disparaître, et la très grande majorité des rhumatisants qui vomissent en cours de traitement, ne présentent jamais d'accidents d'acidose. Cependant, la persistance ou la réapparition des vomissements après suppression de l'administration buccale du salicylate, notée dans plusieurs des observations que nous avons rapportées, devrait peut-être

inciter à la prudence. Rappelons encore que certains auteurs ont accusé la répétition des vomissements de favoriser l'intoxication acide.

Les bourdonnements d'oreilles, le délire, signes très anciennement connus d'intoxication salicylée, ne semblent pas non plus pouvoir être considérés sûrement comme signes d'acidose. Les bourdonnements d'oreilles, en particulier, faisaient défaut dans la plupart de nos observations.

Si la valeur diagnostique et pronostique des signes précédents peut être mise en doute, deux symptômes tout au moins doivent être considérés comme de la plus haute gravité :

la torpeur ;

la dyspnée.

La torpeur s'installe progressivement, insidieusement. C'est d'abord de l'apathie, de l'indifférence du sujet, à l'égard de son entourage. Puis un état de demi-somnolence, souvent entrecoupé de phases d'agitation, et de délire. Enfin c'est une torpeur profonde, dont il est difficile de tirer le malade. Peu à peu cette torpeur s'accroît, pour aboutir enfin au coma complet, si l'on n'a pas pris à temps les décisions thérapeutiques indispensables.

La dyspnée est très caractéristique : le rythme respiratoire est en général accéléré. Mais ce qui frappe, c'est l'ampleur des mouvements, la profondeur de l'inspiration, à laquelle fait suite une expiration forte et suspicieuse. Cette dyspnée *sine materia*, cette dyspnée toxique, prend enfin dans les cas les plus typiques, tous les caractères du rythme classique de KUSSMAUL. Une pause sépare l'inspiration de l'expiration, celle-ci elle-même suivie d'une pause.

Il faut, devant de pareils symptômes, savoir soupçonner un état d'acidose.

L'haleine présente d'ailleurs souvent, sinon toujours, l'odeur de chloroforme caractéristique.

Dans les urines on ne trouve pas de sucre, ce qui, pratiquement, élimine le diabète. La réaction de GERHARDT, du fait de l'élimination urinaire du salicylate de soude, ne peut être utilisée à la recherche de l'acide diacétique. Mais les réactions de LIEBEN et de LEGAL ou d'IMBERT, sont pratiquement toujours positives : Nous verrons que leur valeur exacte est discutée. Elles n'en ont pas moins une signification diagnostique et pronostique importante. Les dosages de l'acétone et de l'acide β -oxybutyrique, lorsqu'ils ont pu être pratiqués, ont montré la présence dans le sang et dans les urines d'une quantité importante de ces substances. — En pratique, l'abaissement considérable de la réserve alcaline, qui tombe parfois à 9 et 7 volumes, l'abaissement non moins important du pH urinaire, suffisent à dicter la conduite thérapeutique. /

L'ammonurie est habituellement importante.

Notons enfin que l'on a noté plusieurs fois un chiffre de glycémie élevée ; que l'albuminurie n'est pas exceptionnelle, et doit être retenue, que les diverses épreuves de la fonction hépatique et de la fonction rénale ont, dans certains cas, prouvé l'atteinte de la glande hépatique et du rein : point intéressant sur lequel nous reviendrons.

EVOLUTION DES ACCIDENTS

Un des caractères fondamentaux des accidents que nous venons de décrire est leur remarquable sensibilité à l'ac-

tion des acides. Lorsque le bicarbonate de soude est administré à doses suffisantes, et dès l'apparition des signes cliniques, l'on constate le plus souvent l'amélioration rapide des symptômes clinique, urinaires et sanguins.

Nous ne connaissons que 3 cas mortels d'acidose salicylée : Dans le premier, celui de LEES, la nature des accidents pupillaires inconnus, échappa. Le traitement bicarbonaté ne fut pas mis en œuvre. Dans le 7^e cas rapporté par LANGMUIR, le salicylate de soude ne fut supprimé que vingt-quatre heures après l'apparition des premiers signes inquiétants ; l'institution du traitement alcalin fut plus tardive encore et la mort survint quelques heures plus tard. L'échec du traitement semble moins facile à expliquer, dans le cas mortel rapporté par MM. PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE : le bicarbonate de soude fut administré à très fortes doses, et, semble-t-il, assez précocement. Remarquons cependant que ce traitement intensif ne fut pas sans effet : on nota une amélioration sensible, presque immédiate, et qui se maintint pendant la journée du lendemain. La mort survint brutalement, alors que rien ne la faisait prévoir, sans un commencement d'insufflation subite. L'autopsie révéla des lésions hépatiques considérables. Il semble que l'intoxication ait été, ici, et pour des raisons qui nous échappent, d'une violence excessive, et que le traitement alcalin, dont l'heureuse influence sur l'acidose paraît indéniable, se soit trouvé impuissant contre de grosses lésions organiques du foie.

Dans les cas favorables, de beaucoup les plus nombreux, l'effet thérapeutique du traitement bicarbonaté se juge très rapidement par une amélioration nette des signes cliniques : Dès le soir même, ou dès le lendemain, la dyspnée disparaît, la toux se calme, et le malade retrouve progressivement son état normal : les vomissements ont cessé.

En attendant l'entière amélioration clinique, les signes

urinaires et sanguins se modifient d'un jour, et même, pour certains, d'une heure à l'autre. Il en est ainsi de la réserve alcaline dont le taux s'élève rapidement pour regagner parfois en quelques heures son chiffre normal, et de même du pH sanguin. La disparition des corps cétoniques, dans les urines et dans le sang, est plus ou moins rapide. L'hyperglycémie, quand elle existe, se réduit progressivement. L'acidité des urines et leur résistance à l'alcalinisation persiste, en général, davantage.

A l'élimination progressive du salicylate de soude retenu dans l'organisme, correspond habituellement une reprise de la fièvre, et la réapparition ou l'aggravation des phénomènes articulaires, donc de l'infection rhumatismale. Mais, dernière remarque importante, la reprise du traitement salicylo-alcalin, si l'on veille à donner le bicarbonate de soude à doses suffisantes pour maintenir les urines alcalines, est habituellement fort bien supportée.

CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES APPARAISSENT LES ACCIDENTS

Elles diffèrent énormément d'un cas à l'autre, et cette diversité est déconcertante.

La plupart des observations publiées concernent des enfants, fait d'autant plus remarquable que le salicylate est, ordinairement, considéré comme particulièrement bien toléré par l'enfant. — Chez l'adulte, les accidents semblent plus fréquents chez la femme : Nous ne croyons pas qu'il faille attacher trop d'importance à ces notions d'âge, et surtout de sexe.

L'importance des doses de salicylate de soude administrées intervient sans doute dans une certaine mesure ; néanmoins, il suffit de considérer le petit tableau dressé par LANGMEAD et que nous trouvons reproduit dans la thèse de C. FINKELSTÈNE, pour se rendre compte qu'une posologie très raisonnable, chez l'enfant, ne met pas à l'abri des accidents. Chez l'adulte, les doses que nous trouvons prescrites — 7 à 12 gr. — sont couramment employées chez les rhumatisants. Il ne serait peut-être pas sans inconvénient, de crainte d'accidents, de les réduire davantage.

La longue durée du traitement a été incriminée dans d'autres cas. LANGMEAD en faisait une cause d'accumulation du salicylate dans l'organisme. Il s'agit pourtant d'un médicament réputé pour son élimination rapide par les urines. Mais il semble que, dans certains cas, des lésions rénales puissent entraver cette élimination ; et, dans ces conditions particulières, il est possible qu'un traitement prolongé, ou même un traitement plus court, mais à fortes doses, ne soit pas sans danger.

Signalons, dans le même ordre d'idées, l'importance attachée par LANGMEAD, DANIELOPOLU, à la constipation : celle-ci favoriserait la rétention, puis la résorption massive du salicylate. Elle n'est pas constante, comme le prouvent certaines de nos observations (HALBRON et BÉNARD, PAISSEAU).

En pratique, s'il est bon de surveiller l'élimination régulière du médicament, nous ne croyons pas qu'il soit nécessaire de trop réduire les doses de salicylate de soude.

Nous croyons par contre qu'il faut lui accorder de fortes doses de bicarbonate de soude, et se conformer strictement, en pratique, à la règle proposée déjà par LANGMEAD, et formulée ainsi par DANIELOPOLU : donner pour chaque gramme de salicylate, 2 gr. de bicarbonate.

Dans la plupart de nos observations, la médication alcaline fut, ou négligée, ou prescrite à doses équivalentes à celles du salicylate. Chez la jeune malade de MM. HALBRON, BÉNARD et MERKLEN l'apparition des accidents suivit de très près la suppression du bicarbonate de soude, en cours de traitement.

D'autre part, nous lisons que DANIELOPOLU, défenseur, avec LEES et MACKENZIE, de la méthode salicylo-alcaline massive, prescrit normalement, avec le double de bicarbonate, des doses de 20 à 30 gr. de salicylate *pro die* chez l'adulte, et de 8 à 15 gr. chez l'enfant. Sur les 130 cas de sa statistique, pas un accident, même bénin ! Administrant à quelques malades des doses relativement modérées de salicylate, mais sans adjonction d'alcalin, il observe dans tous les cas, un abaissement notable de la réserve alcaline qui cède rapidement à de fortes doses de bicarbonate.

Les mêmes individus supportent ensuite, sans présenter la moindre modification humorale, des doses beaucoup plus importantes de salicylate, associées à des doses doubles de bicarbonate. Ces faits semblent avoir la valeur d'une expérience de laboratoire.

L'on objecte que l'un des petits malades de LANGMEAD ne fut pas épargné (N° 2), bien que, dans ce cas, la règle eut été appliquée. Il en est de même dans le cas de M. PAISSEAU. Dans ces conditions, à quoi bon, semble-t-on dire, doubler la dose de bicarbonate ?

C'est exact ; la règle de LANGMEAD s'est montrée insuffisante dans ces deux cas. Il aurait sans doute fallu prescrire dans ces deux cas des doses de bicarbonate plus fortes encore. — Mais si la règle peut être insuffisante, exceptionnellement, il y aurait danger à la considérer comme inutile. Strictement observée, nous croyons qu'elle aurait permis d'éviter la plupart des accidents : Il nous suffira de faire

remarquer que le traitement salicylé fort mal supporté précédemment par la jeune malade de M. H. BÉNARD, dont nous présentons ici l'observation, fut, au contraire parfaitement toléré, quand, après réduction de l'acidose, on voulut reprendre ce traitement avec dose double de bicarbonate.

SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE.

Il ressort de tout ce que nous venons de voir des circonstances dans lesquelles se produisent des accidents d'acidose, que les malades ne réagissent pas, dans les mêmes conditions, aux mêmes doses de médicament. Il faut donc admettre, avec tous les auteurs, depuis LANGMEAD lui-même, que la susceptibilité du malade intervient dans une large mesure, — et constitue même, peut-être, le facteur le plus important.

Cette notion explique, probablement, les échecs subis par certains auteurs qui tentèrent de reproduire expérimentalement l'acidose salicylée. SCOTT, THOBURN et HANZLICK, n'y réussissent, en 1917, ni sur le chien, ni chez l'homme. MM. H. BÉNARD et MERKLEN, plus récemment, ne sont pas plus heureux sur le chien, malgré l'emploi de doses mortelles. Par contre utilisant les doses thérapeutiques, à titre d'expérience, chez 4 malades atteintes de sclérose en plaques, ils voient survenir chez l'une d'entre elles des accidents caractéristiques d'acidose et de cétose, tandis que les trois autres supportent admirablement le traitement.

Cette notion de susceptibilité individuelle explique aussi, sans aucun doute, la très grande rareté des observations cliniques dont nous disposons.

Il n'y a rien là de très particulier à l'acide salicylique :

la sensibilité du malade joue pour bien d'autres médicaments. Ce qu'il serait vraiment intéressant de déterminer c'est si la susceptibilité spéciale de certains malades à l'action de l'acide salicylique, est ou non liée chez eux à quelque lésion précise ou déficience fonctionnelle de tel ou tel organe. Nous verrons qu'il est actuellement difficile de répondre à cette question.

LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE

Il est apparu fort difficile de fournir une explication pathogénique valable dans tous les cas aux phénomènes que nous venons de rappeler. Les diverses pathogénies proposées semblent toutes se heurter à des faits incontestables et bien des points restent obscurs.

Dans ces conditions nous ne ferons que présenter le problème pathogénique, tel qu'il est actuellement posé.

ACIDOSE OU ALCALOSE GAZEUSE ?

Au cours du syndrome clinique et humoral, que nous étudions, l'abaissement de la réserve alcaline est constant. Or on sait que l'abaissement de la réserve alcaline n'est pas obligatoirement signe d'acidose ; il peut être conditionné par une exagération de la ventilation pulmonaire, facilitant la décomposition des bicarbonates, libérant leurs bases et créant de ce fait une alcalose, que l'on qualifie d'alcalose gazeuse.

Ainsi se trouve posé le problème : les accidents observés au cours du traitement salicylé relèvent-ils d'une acidose fixe ou d'une alcalose gazeuse ?

L'hypothèse de l'alcalose a été présentée et défendue par

WEIL et GRAUBNER (1926), et par ODIN (1932). D'après ces auteurs, l'acide salicylique agissant sur les centres respiratoires, déterminerait initialement de la dyspnée. L'exagération de la ventilation pulmonaire, en favorisant l'élimination de CO_2 , amènerait la décomposition des bicarbonates avec libération de leurs bases, si bien que l'abaissement de la réserve alcaline serait ici l'expression non pas d'une acidose fixe, mais d'une alcalose gazeuse.

A l'appui de cette théorie on pourrait également invoquer les valeurs trouvées pour le rapport érythro-plasmatique. On sait que, au cours des acidoses, ce rapport s'élève par suite du déplacement du chlore du plasma vers les globules rouges, à tel point que pour Ambard, et ses collabo-

	Chlore globulaire
rateurs, l'élévation du rapport	—————
	Chlore plasmatique

dessus de sa valeur normale, 0,50, constituerait un véritable test de l'acidose.

Or, chez la plupart des malades dont nous avons rapporté les observations, ce rapport reste dans le voisinage de sa valeur physiologique. C'est ainsi qu'il était de 0,49 dans l'observation de MM. HALBRON, BÉNARD et MERKLEN, de 0,51 dans l'observation de MM. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE ; de 0,50 dans celle de M. LABBÉ ; dans celle de M. PAISSEAU il s'abaissait même au-dessous de sa valeur normale, à 0,43.

Ces constatations constituent évidemment une objection à la conception de l'acidose salicylée, mais nous ne pensons pas que cette objection soit sans réplique, et qu'il faille attribuer aux variations du rapport chloré une signification trop absolue.

Nous citons Mlle FINKELSTÈNE : « Il est exact que ce rapport subit dans les acidoses ou les alcaloses expérimentales à installation brusque des modifications dans le sens que

laisse prévoir la théorie ; mais appliquées aux problèmes complexes de la pathologie, ces modifications ne comportent pas une interprétation aussi simple.

En premier lieu, comme l'ont démontré MM. H. BÉNARD, J. LENORMAND et F.-P. MERKLEN, le rapport chloré oscille quelque peu d'un individu à l'autre autour de sa valeur moyenne ; en outre « en dehors de l'action directe de l'intoxication acide ou alcaline, d'autres facteurs peuvent indirectement agir sur la quantité ou la répartition des bases bicarbonatées », montrant ainsi que le rapport chloré ne peut être un test de déséquilibre humoral absolument fidèle ».

En faveur de la thèse de l'acidose interviennent d'autre part des arguments très sérieux : L'acidité urinaire, l'abaissement constant du pH des urines ne s'expliquent pas dans l'hypothèse d'une alcalose, ni la résistance des urines à l'alcalinisation. Il en est de même de l'ammoniurie élevée, maintes fois notée dans nos observations. La cétose, parfois assez importante pour expliquer l'acidose, est pratiquement constante, ce qui plaide fortement contre l'hypothèse de l'alcalose gazeuse. Et l'on peut invoquer encore les excellents effets préventifs et curatifs du bicarbonate de soude.

Nous pensons donc que la réalité de l'acidose d'origine salicylée est indiscutable, ce qui ne signifie pas qu'il n'y ait pas place, le cas échéant, pour des faits d'alcalose gazeuse par dyspnée initiale salicylée.

L'ACIDOSE SALICYLÉE EST-ELLE TOUJOURS UNE ACIDO-CÉTOSE ?

C'est l'un des points les plus discutés aujourd'hui. Lorsque LANGMEAD, en 1906, nota les analogies cliniques qui rapprochaient les troubles présentés par ses malades des

phénomènes de l'acidose diabétique, il examina leurs urines, et, trouvant les réactions de LIEBEN et de LEGAL positives, il ne douta plus qu'il s'agisse d'une acido-cétose identique à l'acido-cétose diabétique.

De même, en 1932, MM. HALBRON, H. BÉNARD et MERKLEN, et plus tard MM. PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE, se crurent autorisés à parler d'acido-cétose.

Par contre, chez la malade dont il présenta l'observation, en 1935, à la Société Médicale des Hôpitaux, M. M. LABBÉ rejeta l'intervention des corps cétoniques comme cause de l'acidose. Chez sa malade, en effet, la réaction de LEGAL ne fut que légèrement positive et ne persista que quelques heures. Et, disait l'auteur : « Il faut remarquer que dans aucune des observations précédentes, n'a été pratiqué le dosage des corps acétoniques urinaires et sanguins ; or les réactions de LEGAL et de LIEBEN utilisées par les auteurs sont des réactions très sensibles qui décèlent de très petites doses d'acétone, à tel point qu'il est très banal, dans les états les plus divers, de trouver ces réactions positives, même fortement, alors qu'il n'existe aucun abaissement de la réserve alcaline. Pour que la cétose aboutisse à l'acidose, il faut que l'organisme soit imprégné d'une quantité très importante de corps acétoniques... La très grande probabilité, c'est que le coma acidotique salicylé que nous avons observé n'était pas un coma cétonique ».

Pour M. M. LABBÉ, l'acétonurie constatée dans d'autres cas, n'était peut-être qu'un phénomène accessoire et secondaire, sans rapport avec l'acidose.

En faveur de cette thèse viennent plaider quelques données expérimentales.

C'est ainsi que MYERS et FERGUSON ont pu réaliser chez l'animal, un état d'acidose, sans voir augmenter la teneur du sang en corps cétoniques.

Peu après, JOHNSON confirme ces résultats : il étudie sur

le lapin et sur le chat les modifications sanguines et urinaires déterminées par l'absorption buccale et par l'injection sous-cutanée de différents dérivés de l'acide salicylique : salicylate de soude, salicylate de méthyle, acide acétylsalicylique, salicylate d'ammoniaque. Les résultats sont trop variables chez les lapins pour que l'auteur en veuille tenir compte. Mais chez les chats, il observe, sans modifications sensibles du pH sanguin, une chute importante du taux de la réserve alcaline. Cependant, il ne peut mettre en évidence d'acétonurie.

Chez l'homme, MYERS et FERGUSON ne réussissent pas mieux que sur l'animal. Ils ne trouvent des traces d'acétone que chez un enfant.

Nous avons vu d'autre part que DANIELOPOLU détermina l'apparition de phénomènes d'acidose chez 9 de ses malades, rhumatisants ou convalescents d'autres maladies, et qu'il put noter chez eux, avec les symptômes cliniques habituels, un abaissement notable de la réserve alcaline. Cependant, il ne put noter que chez un seul d'entre eux des quantités dosables de corps cétoniques.

Ces constatations négatives ne sauraient nous faire oublier la grande fréquence avec laquelle des corps cétoniques ont été trouvés au cours de l'acidose salicylée.

L'acétonurie ne faisait pas défaut chez la malade de MM. H. BÉNARD et MERKLEN, atteinte de sclérose en plaques, au cours du syndrome d'acidose que détermina chez elle le traitement salicylé. Les réactions de LEGAL et de LIEBEN se montrèrent nettement positives dans toutes nos observations, sauf celle de M. LABBÉ, et de même encore dans un cas de M. PAISSEAU resté inédit, dans une observation de PICCIOLI citée par le même auteur, dans les deux cas d'intoxication par le salicylate de méthyle rapportés aux États-Unis par OLMSTED et ALDRICH.

Si la cétose n'est qu'un phénomène accessoire dans l'aci-

dose salicylée, il faut reconnaître qu'il s'agit d'un phénomène d'une remarquable fréquence.

Mais, bien plus, dans l'observation récente de MM. H. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE, non seulement les réactions qualitatives des corps cétoniques se sont montrées positives, mais encore les dosages ont montré que ces corps existaient en abondance et prenaient de ce fait une importance pathogénique: On trouva dans le sang 501 milligrammes d'acétone et d'acide diacétique par litre, et 182 milligrammes d'acide β -oxybutyrique par litre. Les urines renfermaient 1 gr. 316 d'acétone et d'acide diacétique, et 4 gr. 22 d'acide β -oxybutyrique par litre. Les réactions d'IMBERT et de LIEBEN restaient positives trois jours après le début des accidents. Nous savons bien que des quantités beaucoup plus importantes, d'acide β -oxybutyrique en particulier, peuvent être éliminées par les urines au cours du coma diabétique. Toutefois les chiffres relevés dans cette dernière observation d'acidose salicylée sont tellement supérieurs à la normale, qu'on ne saurait les négliger dans une interprétation pathogénique.

Nous concluons donc que la preuve de l'acido-cétose peut être considérée comme faite dans le cas observé par MM. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE, que l'acido-cétose est très vraisemblable dans bon nombre d'autres observations, mais que, à côté de ces faits, il faut sans doute réserver une certaine place à des cas d'acidose non cétosique.

Quel pourrait être alors, dans ces derniers cas, l'acide responsable des accidents observés?

On a incriminé l'acide salicylique lui-même et l'acide lactique. Dès 1931, devant les résultats des expériences que nous avons mentionnées, DANIELOPOLU revint sur les idées qu'il avait exprimées en 1923, et attribua à l'introduction dans l'organisme de l'acide salicylique lui-même, le désé-

équilibre acido-basique. Comme le fait remarquer M. M. LABBÉ, il apparaît difficile, par la nature même de son anion, que le salicylate de soude soit une cause directe d'acidose.

D'autres auteurs incriminent l'acide lactique. HANZLICK, en effet, observa sur le chien, après injection intra-veineuse de salicylate de soude un abaissement important du taux de la réserve alcaline, en même temps qu'une augmentation du taux de l'acide lactique dans le sang.

Des constatations analogues furent faites par JOHNSON, au cours de ses expériences sur le chat. S'il ne put trouver de corps cétoniques, il nota une augmentation des lactates du sang proportionnelle à l'abaissement de la réserve alcaline.

Ni JOHNSON, ni HANZLICK, du reste, ne se chargent d'expliquer comment l'introduction d'acide salicylique dans la circulation aboutit à la formation d'acide lactique.

Aussi voyons-nous que, si la thèse de l'acidose par cétose se heurte à quelques faits, les autres pathogénies proposées comportent, elles aussi, leurs objections.

LES ALTERATIONS ORGANIQUES ANATOMIQUES OU FONCTIONNELLES

La rareté des autopsies qui purent, jusqu'à ce jour, être pratiquées, explique, dans une certaine mesure, les incertitudes qui demeurent.

Dès 1934, Mlle C. FINKELSTÈNE, dans son excellente thèse, disait : « On peut se demander si le salicylate de soude n'agirait pas par l'intermédiaire d'un trouble hépatique... Cette hypothèse mérite d'être retenue, en attendant que des constatations anatomiques au cours de l'acidose salicylée viennent la justifier. » L'on ne possédait à cette époque que des renseignements tout à fait insuffisants sur les constatations faites à l'autopsie du petit malade de LEES. LANGMEAD, qui rapporte cette observation, déclare seulement que poumons et bronches, reins et cerveau, étaient normaux, et ne mentionne même pas le foie.

Très peu de temps après la thèse de C. FINKELSTÈNE, parut le cas de MM. PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE. Nous rappellerons qu'il s'agissait d'une fillette de 10 ans qui reçut pendant 5 jours des doses modérées de salicylate de soude, et succomba dans un coma d'installation brusque, après avoir présenté une amélioration nette de l'acidose sous l'influence de la médication bicarbonatée.

Nous rapporterons intégralement le compte rendu d'autopsie :

AUTOPSIE.

Cœur : léger épanchement séro-hémorragique dans le péricarde. Cœur petit en systole, d'aspect normal. A l'ouverture, cavités droites normales ; cavités gauches : caillot adhérent au bord libre de la valvule mitrale avec ébauche d'organisation, aspect boursoufflé de la valvule mitrale ; près du caillot, élévation de la grosseur d'une tête d'épingle, mais pas d'ulcération ni de végétation.

Aorte normale ; artère pulmonaire : calibre légèrement augmenté.

Poumons : congestion intense des deux bases pulmonaires avec teinte presque noirâtre, ardoisée par places.

Médiastin : quelques petits ganglions, de teinte ardoisée.

Foie : volume normal, quelques plaques jaunâtres sur la face supérieure du lobe droit. A la coupe, aspect pâle, gras-seux, surtout au lobe droit.

Rate normale.

Reins : volume et consistance normaux ; la capsule n'est pas adhérente. Piqueté hémorragique à la surface des deux reins. A la coupe, teinte cyanotique diffuse, plus marquée sur le rein droit.

Capsules surrénales : normales, pas d'hémorragies de la médullaire.

Tube digestif : normal.

Cerveau : aspect congestif, veines un peu dilatées ; les plexus choroïdes sont hémorragiques.

Examens histologiques (faits par M. H. BÉNARD).

Foie : Dès le faible grossissement, on est frappé par l'intensité de la dégénérescence graisseuse qui donne à la coupe un aspect criblé caractéristique ; cette dégénérescence graisseuse atteint la totalité du lobule, mais elle est nettement prédominante dans sa zone périphérique, réserve faite d'une mince bordure au contact de l'espace porte, où les cellules sont relativement conservées (coloration au Soudan).

Le tissu conjonctif des espaces portes est, peut-être, un peu plus développé qu'à l'état normal sans qu'on puisse parler de cirrhose.

Dans la zone centrale du lobule, on note une congestion assez marquée des capillaires.

En résumé : dégénérescence graisseuse considérable.

Reins : Le rein présente surtout des lésions d'ordre congestif. Les vaisseaux de la médullaire sont distendus et, dans la corticale, on aperçoit, de place en place, quelques hémorragies intertubulaires qui écartent plus ou moins les tubes du rein.

Les glomérules sont intacts, il n'y a aucune réaction de la capsule, mais le bouquet glomérulaire est très congestionné avec distension de certaines de ses anses, et quelquefois raptus hémorragiques.

Les tubes du rein ne présentent pas de lésions interprétables. A noter l'absence presque complète de cylindres dans leur lumière. Pas d'infiltration intersticielle.

En résumé : lésions congestives très nettes, sans traces de processus néphritique, récent ou ancien.

La surrénale présente une structure à peu près normale, sans infiltrations dans ses différentes couches, ni lésions congestives. La coloration au Soudan montre la présence de

graisse en quantités assez abondantes, principalement au niveau de la couche glomérulaire.

La rate présente un aspect sensiblement normal, avec des traves conjonctives assez épaisses. Les sinus sont distendus, les corpuscules de MALPIGHI sont bien développés.

Le poumon ne montre pas de lésions inflammatoires. Il apparaît très congestionné, avec des capillaires nettement visibles au niveau des cloisons interalvéolaires; sur certaines plages on note en outre une imbibition œdémateuse qui remplit les alvéoles.

Cœur d'apparence normale. Les faisceaux musculaires sont constitués de fibres de dimensions normales, prenant bien l'essine et montrant une striation régulière. Il n'y a pas de zone de nécrose de coagulation. Sur certaines fibres la striation longitudinale est peut-être plus apparente que de coutume.

Pas de réactions inflammatoires intersticielles, par de nodules d'ASCHOFF.

En un mot, il existait des lésions de dégénérescence graisseuse du foie très importantes et des lésions congestives du rein.

Cliniquement, à l'entrée du petit malade, le foie et le rein paraissaient normaux. Ce n'est que par la suite que les examens complémentaires montrèrent des signes d'atteinte hépato-rénale.

Les auteurs de l'observation déclarèrent n'avoir rien trouvé dans les antécédents de l'enfant, qui puisse expliquer ces lésions; il leur semblait donc qu'il fallait les attribuer à l'intoxication salicylée.

Nous possédons, d'autre part, quelques renseignements, très peu complets il est vrai, sur les altérations organiques

trouvées à l'autopsie de plusieurs cas d'intoxication par le salicylate de méthyle.

Citons d'abord l'observation récente de MM. DUVOIR, POLLET et Mlle SAINTON; il s'agissait d'un homme qui succomba après avoir absorbé, dans un but de suicide, une grosse quantité de ce médicament réservé à l'usage externe. On trouva des lésions rénales congestives, et au foie, une dislocation à peu près complète des travées, avec des îlots de dégénérescence graisseuse, à localisation surtout périportale. D'après les recherches faites, ce fut bien l'acide salicylique et non l'alcool-méthylé qui détermina l'intoxication. Nous faisons des réserves sur l'importance de ce cas : il s'agissait, en effet, ici, d'un alcoolique avéré qui présenta au cours de son hospitalisation des phénomènes d'excitation psycho-motrice très marqués, et succomba dans une véritable crise de délirium trémens. Ses habitudes d'alcoolisme dataient de loin, et il semble probable que d'importantes lésions hépatiques existaient avant l'absorption de la drogue. Celle-ci peut néanmoins les avoir aggravées.

D'autres cas analogues ont, en effet, été rapportés antérieurement à celui-ci. Et des lésions hépatiques et rénales ont été signalées dans les comptes rendus d'autopsie de LEGRAIN et BADONNEL, de WETZEL et NOURSE, de WOODLEY et NICHOLLS, de PINCUS et HANDLEY.

Or le salicylate de méthyle peut, comme le salicylate de soude, entraîner des accidents d'acidose, comme le prouvent les 2 cas de OLMSTED et ALDRICH où le taux de la réserve alcaline tomba à 33 % et à 37,6 %, et le cas mortel de PINCUS et HANDLEY, où il s'abaissa à 35 %.

Si l'on admet la similitude des processus physio-pathologiques dans l'intoxication par ces deux dérivés de l'acide salicylique, les faits que nous venons de rappeler, ne sont pas dénués de tout intérêt.

Si les comptes rendus d'autopsie sont rares, les examens complémentaires pratiqués dans quelques cas récents ont montré qu'il existait, sinon des lésions organiques, tout au moins des altérations fonctionnelles hépato-rénales importantes :

Nous grouperons dans un même tableau les résultats des examens faits pour les malades de MM. PAISSEAU, M. LABBÉ et H. BÉNARD; ceci pour plus de clarté, et en signalant que ces examens ne furent pas toujours pratiqués à la même phase de l'évolution des accidents.

OBSERVATIONS	N° (PAISSEAU)	N° (LABBÉ)	N° (BÉNARD)
SANG			
Urée.	1,28	1,25	0,225
Az. tot. non prot.			0,32
Rapp. azotém.			0,33
Glycémie.	1,68	1,67	0,92
URINES			
Ammoniurie:	1 gr. 81		
Rapp. azoturique		0,76	0,61
Az. Ammon.	0,13		
Rap. <u>Az. total.</u>			
Coeffic. de Maillard.		0,078	
Rapp. aminé:		0,0158	
Urobiline.		+	
Albumine.	+	+	Traces
ÉPREUVES DIVERSES			
Temps de saignement.			11 min.
Epr. de galactosurie.			
1 ^{er} échant.			30,6 p. 1.000
2 ^e échant.			6,4 p. 1.000
Elim. P.S.P.			45 %

Nous n'avons noté dans ce tableau les chiffres trouvés chez la malade de M. PAISSEAU que pour faciliter la comparaison. Il apparaît que des troubles fonctionnels hépatiques importants existaient aussi chez les malades de MM. LABBÉ et H. BÉNARD. Les troubles rénaux étaient plus discrets, surtout chez la malade de M. H. BÉNARD, chez qui, cependant, l'élimination de la phéno'sulfonephtaléine fut assez anormale.

Nous ferons remarquer que ces 3 cas sont les seuls dans lesquels de pareilles recherches aient été entreprises; aussi l'on tend aujourd'hui à généraliser, et à admettre que les troubles observés pourraient être constants au cours de l'acidose salicylée. L'on attache, naturellement, la plus grande importance aux perturbations de la fonction hépatique.

Pour les partisans de la thèse de l'acidose par cétose, des lésions du foie relevant de l'intoxication salicylée expliqueraient l'apparition de corps cétoniques dans le sang, et par là l'acidose; la dernière lacune présentée jusqu'à ces derniers temps par cette théorie se trouverait donc comblée.

M. M. LABBÉ ne conteste pas que de graves lésions hépatiques puissent, comme lui-même l'a montré, déterminer de la cétose. Mais il fait observer que les cétooses d'origine hépatiques ne s'accompagnent jamais d'acidose. Pour cet auteur, donc, l'apparition de corps cétoniques dans le sang pourrait s'expliquer par l'atteinte du foie, mais elle reste sans rapport avec l'acidose dont l'origine et la genèse nous échappent encore.

Sans vouloir revenir à cette discussion, nous croyons devoir souligner que dans l'observation de MM. H. BÉNARD, MERKLEN et FASQUELLE, on trouve des troubles hépatiques assez accentués pour expliquer l'acétonémie; et que les quantités de corps cétoniques dosés dans le sang et dans les urines semblent suffisantes pour rendre compte de l'acidose.

*
**

Il nous semble que, outre leur intérêt pathogénique certain, les lésions hépatiques présentent un intérêt pronostic :

Dans le cas de M. PAISSEAU, en effet, il semble que la médication alcaline, utilisée à haute dose, ait, comme de coutume, réussi à ramener rapidement la réserve alcaline à un taux acceptable. L'amélioration clinique constatée tenait sans doute au redressement du déséquilibre acido-basique. Néanmoins l'enfant mourut, brusquement, dans le coma, et il semble bien que l'on doive attribuer cet accident terminal et imprévu aux graves lésions hépatiques, trouvées à l'autopsie, et sur lesquelles la thérapeutique de l'acidose ne pouvait avoir aucune prise.

On pourrait en conclure, nous semble-t-il, que l'acidose n'est pas tout, qu'il faut combattre l'acidose dès l'apparition des toutes premières manifestations cliniques, avant que l'intoxication ait pu déterminer de trop profondes lésions de la cellule hépatique.

*
**

Il est enfin une question que nous voudrions poser :

Pourquoi, chez cet enfant sans antécédents connus, l'emploi de doses courantes de salicylate de soude associé au bicarbonate déterminait-il, en moins de 5 jours, des lésions hépatiques aussi graves ? Existerait-il, chez certains individus, une sensibilité spéciale du foie à l'égard du médicament ? Et alors, la susceptibilité individuelle au salicylate de soude, dont tous les auteurs ont noté l'importance dans le déterminisme des accidents d'acidose, serait-elle fonction d'une fragilité hépatique particulière résultant de quelque tare, héréditaire ou acquise, difficile à mettre en évidence ?

Le salicylate de soude n'est, cependant, pas contre indi-

qué chez les hépatiques. Et il semble étrange, si l'on veut admettre l'action favorisante d'une tare hépatique, que les accidents s'observent presque toujours chez l'enfant ou chez l'adulte jeune et bien portant.

Cette particulière fragilité du foie, à laquelle nous pensons, tiendrait-elle au contraire à l'intégrité remarquable de l'organe chez certains sujets ? L'on sait que certains auteurs ont attribué les accidents qui font l'objet de notre étude à une réaction allergique de l'organisme.

Ces questions, auxquelles il est sans doute impossible de répondre aujourd'hui, nous semblent légitimes.

TRAITEMENT

Nous insisterons sur le traitement préventif de l'acidose. Il n'est pas de précaution, semble-t-il, qui mette absolument le malade et son médecin à l'abri de tous risques. Néanmoins, nous croyons qu'il est indispensable de se conformer à certaines règles : Nous ne prendrons pas parti pour ou contre l'emploi des doses massives de salicylate ; il ne nous semble pas qu'il faille les considérer comme particulièrement dangereuses. Nous voudrions surtout dire qu'à notre avis, la crainte d'accidents, graves certes, mais très rares, ne doit pas inciter le praticien à donner moins de salicylate de soude qu'il ne le juge nécessaire, dans chaque cas particulier. Il n'est certainement pas sans inconvénients de trop réduire les doses de ce médicament remarquable, et l'on ne peut, sans prendre une lourde responsabilité, priver le malade d'une partie du bénéfice qu'il en peut tirer.

Il nous semble beaucoup plus légitime, et tout aussi sûr, plus sûr peut-être, d'augmenter les doses de bicarbonate associées au salicylate. Si la règle de LANGMEAD s'est montrée parfois inefficace, nous croyons qu'en pratique : donner 2 gr. de bicarbonate pour 1 gr. de salicylate est suffisant. On doit éviter ainsi bien des accidents. Nous croyons devoir insister, avec DANIELOPOLU sur la nécessité d'administrer du bicarbonate de soude quelle que soit la voie d'introduc-

non — rectale, intra-veineuse — employée pour le salicylate de soude. Dans ces conditions, ces voies d'introduction auxquelles on est parfois obligé de recourir, ne semblent pas plus dangereuses que la voie buccale.

D'ailleurs, on recommande en outre l'institution d'un régime antiketogène, à base de farineux et de sucre.

Enfin, il sera bon de lutter contre la constipation, et de surveiller, à la fois, la diurèse et l'élimination régulière du salicylate par les urines. Des doses élevées de bicarbonate favoriseront, d'ailleurs, d'après EHRMANN, l'élimination du salicylate. La notion d'une insuffisance rénale préexistante au traitement incitera à la prudence.

Le traitement curatif doit être institué dès l'apparition des premiers signes cliniques. La recherche de l'acétone dans les urines de tout malade qui supporte mal le traitement salicylé permettrait, peut-être même, de déceler l'intoxication avant l'apparition des signes caractéristiques, somnolence et dyspnée. C'est du moins ce que prétend LANGMEAD.

Des les premiers symptômes cliniques, en tout cas, le salicylate de soude doit être immédiatement supprimé.

Le bicarbonate de soude, si peu efficace dans les acidoses graves des diabétiques, constituera ici la base du traitement. On l'administrera à hautes doses, mais en espaçant les prises d'heure en heure, ou de deux heures en deux heures. Les quantités nécessaires ne sont pas nettement fixées, et varient du reste avec la gravité de chaque cas. Chez la malade de MM. HALBRON et BÉNARD, une dose totale de 10 gr. par jour suffit à enrayer les accidents. Il nous semble que c'est un minimum. On peut certainement augmenter avec profit des doses beaucoup plus fortes, en recourant au besoin aux voies rectale, sous-cutanée et même intra-veineuse.

Au bicarbonate de soude, on joindra le sucre, qui favorise la combustion des corps cétoniques. On pourra l'adminis-

trer, soit sous forme de sirop, soit sous forme de sérum glucosé, en injections sous-cutanées ou en goutte-à-goutte rectal.

Enfin, l'insuline, dont nous trouvons déjà l'emploi préconisé dans la thèse de C. FINKELSTÈNE, a été utilisée. Il est encore difficile de juger son efficacité dans les cas habituels qui cèdent, en général, fort bien, au simple traitement alcalin. Elle doit, par contre, toujours être prescrite chez les diabétiques, non seulement à titre curatif, mais encore et surtout à titre préventif, et permettra chez ces malades un traitement salicylé prudent, comme le prouve l'observation de MM. RATHERY, PAUTRAT et BARGETON que nous avons résumée ici.

Dans tous les cas, il sera utile de contrôler l'efficacité du traitement, et les progrès de la guérison, par la recherche quotidienne des réactions de l'acétone dans les urines, et, si possible, la mesure de la réserve alcaline et du pH urinaire.

Les épreuves destinées à mettre en évidence les troubles des fonctions hépatiques et rénales donneraient d'utiles indications pronostiques.

CONCLUSIONS

1° Les accidents d'acidose au cours du traitement par le salicylate de soude sont des accidents très rares, qui laissent supposer à leur base l'intervention de causes prédisposantes dont la nature échappe le plus souvent.

2° L'emploi de doses modérées, l'administration du médicament par voie buccale, la brièveté du traitement, même l'adjonction au salicylate de doses doubles de bicarbonate de soude, ne mettent pas toujours à l'abri des accidents.

3° Les deux signes majeurs de l'acidose salicylée sont : la somnolence et la dyspnée, ample et profonde, du type de KUSSMAUL. L'agitation, le délire, les vomissements, signes d'intoxication salicylée, sont souvent notés avant l'éclosion de l'acidose.

4° L'abaissement du taux de la réserve alcaline et l'abaissement du pH urinaire sont constants.

5° La cétose est habituelle, et parfois assez accentuée pour fournir une explication valable de l'acidose.

6° Le rapport chloré érythro-plasmatique, contrairement à ce que laisse prévoir la théorie, a été trouvé normal ou au-dessous de sa valeur normale.

7° Si la fonction rénale s'est montrée d'ordinaire peu

troublée, en revanche certaines observations signalent d'importants désordres hépatiques auxquels on est tenté d'attribuer une valeur pathogénique. — De leur importance dépend en partie le pronostic.

8° Le pronostic, habituellement bénin si le traitement est immédiatement institué, devra toujours être réservé.

9° L'acidose n'englobe pas la totalité des accidents d'intolérance salicylée.

10° L'adjonction au salicylate de doses au moins doubles de bicarbonate de soude semble une précaution indispensable pour prévenir les accidents d'acidose.

Au cours de tout traitement salicylé quelque peu intensif et prolongé, on devra surveiller les urines, au double point de vue de la présence de corps cétoniques, que la réaction de LEGAL permet facilement de déceler, et de leur pH qui devra rester au voisinage de l'alcalinité. Au besoin, on pratiquera une détermination de la réserve alcaline. Ces réactions, qui ne font appel qu'à des techniques courantes, permettront de déceler en temps utile toute menace d'acidose.

11° Les bases du traitement curatif sont :

la suppression immédiate du salicylate de soude,
l'administration à hautes doses du bicarbonate de soude.

Il est possible que l'administration de sucre et d'insuline soit un précieux adjuvant au traitement de l'acidose salicylée.

VU : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*
BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER ;

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHAMBAUD et FRIEDMANN. — Un cas d'intoxication accidentelle mortelle par le salicylate de méthyle. *Ann. Méd. Lég.*, 1926, p. 131 ; *Monde Médical*, 1926, p. 712.
- BÉNARD (H.). — Réserve alcaline, aperçu d'ensemble. *Extr. des probl. actuels de la path. méd.*, 1931.
- BÉNARD (H.), LENORMAND (J.) et MERKLEN (F.-P.). — Etude comparative des variations du chlore et du sodium sanguins dans l'acidose rénale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 28 juin 1929.
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Acidose salicylée. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 juin 1931.
- BÉNARD (H.), MERKLEN (F.-P.) et FASQUELLE. — Un nouveau cas d'acidose salicylée. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 novembre 1936.
- BEZANÇON (F.), WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Le sang dans le R. A. A. *Ann. de Médecine*, 1926, p. 206.
- BEZANÇON (F.) et WEIL (M.-P.). — Spécificité du salicylate de soude, traitement de la crise de R.A.A. *Ann. de Médecine*, p. 225.
- BOOTS et CULLEN. — The Hydrogen ion concentration of joint exsudate in rheumatic fever and other. *Journ. of exp. méd.*, T. 36, 1922, p. 405.

- CAUSSADE et TARDIEU. — Médication salicylée. *Prat. Méd. illustrée*, 1391.
- CAUSSADE. — Le salicylate de soude dans le R. A. P. *Art Médical*, 1930, pp. 22-25.
- CULLEN. — *Journal of biol. chem.*, 52, 1922, 501.
- DAUTREBANDE. — Les échanges respiratoires au niveau des poumons et des tissus, p. 139.
- DELORE. — Salicylate de soude et acidose. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259.
- DELORE. — Acidose rénale, acidose diabétique. *Journ. de Médecine de Lyon*, 5 novembre et 5 décembre 1924.
- DENIS et MEANS. — The infl. of salic. on metabol. in man. *Journ. of pharm. and exp. therap.*, T. 8, p. 273, juin 1916.
- DANIELOPOLU. — Traitement du R.A.A. par les doses massives de salicylate. *Presse Médicale*, 15 déc. 1923, p. 1.045.
- DANIELOPOLU, DIMITRIU (C.) et BÉRINGERR (C.). — La méthode salicylo-alcaline dans le traitement du rhumatisme polyarticulaire aigu. *Presse Médicale*, 10 juin 1931, p. 852.
- DUVOIR, POLLET et Mlle SAINTON. — Intoxication volontaire mortelle par le salicylate de méthyle. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 novembre 1934, p. 1.485.
- EGE et HENRIQUES. — Recherches sur la concentration du sang en ions H après ingestion d'acides ou de bases. *C. R. Soc. de Biologie*, 1921, 85, 389.
- EHRMANN. — *Münch. Med. Woch.*, 1907, N° 52.
- FINKELSTÈNE (Mlle C.). — *Thèse Paris*, 1934.
- GILBERT, COURY et BÉNARD (H.). — Injections intra-vein. de salicyl. dans le R. A. A. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 juillet 1921, p. 421.

- HALBRON, BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — A propos d'un cas de rhumatisme articulaire aigu, acidocétose salicylée. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, décembre 1932, p. 1.631.
- HANOT. — Considérations sur le R. A. A. *Presse Médicale*, 2 juin 1894.
- HANZLICK. — A study of the toxicity of the sal. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 60, 1913-A, p. 957.
- HANZLICK. — The salicylates. *Journ. pharm. and exp. therap.*, 1917-18, T. 10, p. 461.
- HANZLICK, DE EDS et TAINTS. — Blood and sympt. changes following i.-v. administration of variety of agents and solutions. *Arch. int. med.*, 36, 447, octobre 1925.
- HANZLICK, SCOTT et THOBURN. — The salicylates. *Journ. pharm. and exp. therap.*, 1917, T. 9, p. 347.
- JOHNSON. — Quest. of acidosis following adm. of Sal. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 94, 15 mars 1930, p. 784.
- JOHNSON et HANZLICK. — The Salicylates. *Journ. pharm. and exp. therap.*, 1929, p. 319.
- KEERSMAEKERS. — Le traitement du R. A. A. par le salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc. *Bruxelles Médical*, 14 juin 1925.
- LABBÉ (M.). — Acidose diabétique et son traitement. *Monde Médical*, 15 avril 1927.
- LABBÉ (M.). — Acidose et abcès du foie. *Presse Méd.*, 5 févr. 1910; *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 mai et 5 juillet 1912.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), UHRY et ULLMANN. — Coma acidotique et traitement salicylé. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 juillet 1935, p. 1.321.
- LANGMEAD. — Salicylate poisoning in children. *Lancet*, 30 juin 1906, p. 1.822.

- LEGRAIN et Mlle BADONNEL. — *Ann. Méd. Psychol.*, 1922, p. 159; *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, T. 78, p. 1.140, 15 avril 1922.
- LESNE. — Le salic. de soude en inj. i.-v. chez l'enfant. *Soc. de Pédiat.*, T. 20, 1922, p. 201.
- LUTEMBACHER. — Le salicylate de soude dans le traitement du R. A. A. *Bull. Méd.*, T. 36, 1922, p. 8.441.
- LYON. — *Clinique thérapeutique*.
- MARTINET. — *Les médicaments usuels*, 1909, p. 411.
- MEYERS. — *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, T. 75, p. 1.783, 25 déc. 1920.
- MEYERS et FERGUSSON. — Action du salicylate sur l'acétone sanguin. *Journ. pharm. and exp. therap.*, T. 35, 1929, p. 313.
- ODIN. — Is salicyl poisoning an acidosis? *Acta Med. Scand.*, N° 50, 1932, p. 177.
- OLMSTED et ALDRICH. — Acidosis in methyl salicylate poisoning. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, T. 90, p. 1.438, 1928, 5.
- PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE. — Intoxication mortelle par le salicylate de soude. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 juillet 1934.
- PICCIOLI. — *La Pediatria*, mars 1933, pp. 475-488.
- PINCUS et HANDLEY. — Empoisonnement par le salicylate de méthyle. *Bull. John's Hopk. Hosp.*, sept. 1927, p. 163.
- QUINCKE. — Salicylsure dyspnoe. *Berl. Klin. Woch.*, 1882, N° 47, p. 709.
- RATHERY, PAUTRAT et BARGETON. — Coma diabétique et acidose salicylée. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 juin 1936, p. 1.100.
- SLYKE et CULLEN. — *Journ. of biol. chem.*, 23, 1915, 163.

THIERS et VACHEZ. — Les comas acétonémiques dans les insuffisances hépatiques graves de l'adulte. *Ann. de Méd.*, T. 32, 1932, p. 1.

THOBURN et HANZLICK. — The salicylates. *Journ. of biol. chem.*, 23, 1915, 163.

VEIL et GRAUBNER. — *Arch. exp. path. u. pharm.*, 117, 1926, 209.

VIOLLE. — Recherches expériment. sur l'acidose. *Thèse*, Paris, 1909.

WEIL (M.-P.). — L'acidose. *Monde Médical*, 15 mai 1924, p. 349.

WETZEL et NOURSE. — *Arch. Path. and lab. Med.*, T. 1, p. 182, févr. 1926, cités par OLMSTED et ALDRICH.

WOODLEY et NICHOLLS. — Cités par OLMSTED et ALDRICH.

WIDAL. — Article R. A. A. *Traité BROUARDEL, GILBERT, THOÏNOT*, fasc. 8.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	9
Historique	11
Observations	13
Les faits	49
Le problème pathogénique	59
Les altérations organiques anatomiques ou fonctionnelles.	67
Traitement	77
Conclusions	81
Bibliographie	83